

Canakinumab i rilonacept per al tractament de les síndromes periòdiques associades a la criopirina

CT06/2012
INFORME CAMUH



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Aróstegui ha rebut diners de Novartis per la seva tasca en l'elaboració d'una monografia sobre les síndromes periòdiques associades a criopirina. Ha participat també en assaigs clínics amb canakinumab. El Dr. Antón ha rebut diners de Novartis per la seva tasca com a moderador en una taula sobre el tractament de les síndromes periòdiques associades a criopirina, com a assessor i per la redacció d'un article sobre malalties autoinflamatòries. Ha participat també en assaigs clínics de canakinumab.

Tots dos experts declaren que les activitats abans exposades no han influït en les valoracions objectives i científiques del fàrmac.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Canakinumab i rilonacept per al tractament de les síndromes periòdiques associades a la criopirina. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, gener 2012, Barcelona
Correcció: Rosa Farré Bregolat
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 22392-2012

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Canakinumab i rilonacept per al tractament de les síndromes periòdiques associades a la criopirina

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Escarrabill

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

David Gòmez

Cari Almazán

Experts clínics

Dr. Juan Aróstegui

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Dr. Jordi Antón

Hospital Sant Joan de Déu

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Introducció.....	5
Objectius	9
Metodologia.....	9
Resultats	10
Avaluació comparada.....	17
Conclusions.....	20
Annex 1. La tecnologia.....	21
Annex 2. Metodologia.....	33
Annex 3. Taules d'evidència.....	36
Abreviacions.....	41
Bibliografia	42

INTRODUCCIÓ

Les síndromes periòdiques associades a criopirina (CAPS) són un conjunt de processos autoinflamatoris hereditaris de baixa prevalença causats per mutacions en el gen NLRP3 (també conegut com CIAS1, PYPAF1 y NALP3) que codifica la proteïna criopirina i que donen lloc a l'activació continuada de l'inflamasoma, un complex multiproteínic implicat en la regulació de la inflamació i la necrosis de macròfags¹.

Les entitats clíniques englobades en les CAPS són varies i inclouen la síndrome autoinflamatòria familiar induïda pel fred (FCAS), la síndrome de Muckle-Wells (SMW) i la malaltia inflamatòria multisistèmica o síndrome crònica infantil, neurològica, cutània i articular (NOMID/CINCA). Aquestes síndromes es caracteritzen per presentar, des dels primers mesos de vida, episodis recurrents d'inflamació, febre, lesions cutànies i, en ocasions, símptomes articulars. Concretament l'FCAS, la forma més lleu, es caracteritza per episodis d'exantema, febre, artràlgies i conjuntivitis amb l'exposició al fred; l'SMW, de gravetat intermèdia, es caracteritza per presentar sordesa neurosensorial (70% dels pacients) i amiloïdosi (25% dels pacients); i la síndrome NOMID/CINCA es caracteritza per una artropatia greu, important afectació neurològica, amb meningitis asèptica, dèficits cognitius, sordesa i ceguesa progressives (Taula 1). Tot i aquesta classificació cada cop es reconeixen més formes difícils de classificar ja que alguns pacients presenten solapament de símptomes de varies d'aquestes síndromes. Totes les manifestacions són degudes a l'excessiva activitat de la criopirina i l'increment en la producció de la IL-1 beta^{2,3}.

Els pacients no tractats acostumen a experimentar brots periòdics de gravetat creixent. En els pacients amb SMW (presentació moderada de la malaltia) és habitual l'evolució a amiloïdosi (amb afectació renal principalment). En els casos NOMID/CINCA, no se sol observar aquesta manifestació ja que no sobreviuen durant un temps suficient com per desenvolupar-la.

Taula 1. Característiques principals de les CAPS²

Síndrome	Herència	Edat d'inici	Desencadenants	Duració episodis	Interval entre episodis	Manifestacions clíniques
FCAS	Autosòmica dominant	Durant el primer any de vida	Fred	<24 h	Variable	Urticària, artràlgia, conjuntivitis, mal de cap
SMW	Autosòmica dominant	Qualsevol edat	Qualsevol	1-3 dies	Variable	Urticària, artràlgia, artritis, conjuntivitis, episcleritis, uveïtis, mal de cap, pèrdua auditiva, amiloïdosi reactiva
NOMID/CINCA	Autosòmica dominant	Naixement, infància	Cap	Continu	Cap	Urticària, artritis, creixement excessiu de les epífisis amb deformitats, creixement excessiu del cartílag, conjuntivitis, uveïtis, papil·litis, meningitis crònica, pèrdua auditiva, retard mental, increment pressió intracranial, cefalea

FCAS: síndrome autoinflamatòria familiar induïda pel fred; NOMID/CINCA: malaltia neonatal multisistèmica inflamatòria; SMW: síndrome de Muckle-Wells

La mitjana d'edat en pacients amb FCAS és similar a la de la població general mentre que s'ha descrit que el 20% de nens amb NOMID/CINCA no arriba a la vida adulta¹.

Hi ha molt poques dades disponibles sobre la prevalença i la incidència de CAPS. Dades d'Estats Units estimen una prevalença d'aproximadament 1 cas per 1.000.000 habitants⁴, mentre que a França s'estima una prevalença d'1 per cada 360.000 habitants⁵. Investigadors locals han descrit una prevalença d'1 cas cada 250.000-300.000 habitants a Catalunya (comunicació personal).

A Catalunya, no existeix cap centre de referència per al tractament i seguiment de pacients amb CAPS. Cal destacar que l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona és centre de referència per al diagnòstic (tests genètics) de CAPS a l'Estat espanyol. S'estima que el nombre de pacients amb diagnòstic confirmat de CAPS al territori espanyol és de 60-70 (comunicació personal). Segons l'extrapolació de dades epidemiològiques internacionals s'espera que a Catalunya hi hagi vora els 28 casos.

Diagnòstic

La raresa de les CAPS i la superposició de símptomes amb altres afeccions sovint provoca un retard del diagnòstic. A causa dels diferents graus de gravetat en les CAPS, és necessari revisar els símptomes clínics i considerar altres procediments per al diagnòstic com avaluacions de laboratori, biòpsia de la pell i proves genètiques.

Entre les proves de laboratori es troben la concentració de la proteïna C-reactiva (CRP) i sèrum amiloide A (SAA), la velocitat de sedimentació globular (VSG) i marcadors d'inflamació, durant la fase aguda. Una anàlisi histològica de la pell afectada pot suggerir un diagnòstic precoç de CAPS.

Es pot confirmar el diagnòstic amb anàlisis mutacionals positives del gen NLRP3. S'han descrit alguns pacients amb diagnòstic clínic de síndrome NOMID/CINCA i estudis mutacionals convencionals negatius del gen NLRP3⁶. No obstant això, s'ha demostrat que la gran majoria dels pacients aparentment negatius són portadors de mutacions somàtiques del gen NLRP3 que no són fàcilment detectables per la metodologia d'anàlisis genètiques convencionals⁷⁻¹⁰.

Per diferenciar les diferents síndromes caldrà fer un diagnòstic diferencial de les possibles CAPS (FCAS, SMW i NOMID/CINCA).

Tractament

En el tractament de les CAPS clàssicament s'han fet servir els antiinflamatoris no esteroïdals, glucocorticosteroides i antihistamínics. Els resultats són poc encoratjadors ja que els fàrmacs alleugereixen els símptomes però requereixen l'administració freqüent i poden donar lloc a l'aparició d'esdeveniments adversos significatius^{2,11}.

El millor coneixement de l'etiopatogènia de les CAPS ha facilitat la investigació de tractaments més específics dirigits, no només a alleugerir els símptomes, sinó també a l'etiologia de les CAPS, concretament el bloqueig específic de la interleucina 1 (IL-1).

Existeixen 3 bloquejants de la IL-1 utilitzats en el context de CAPS: l'anakinra, el rilonacept i el canakinumab (Taula 2). Només el rilonacept i el canakinumab han rebut l'autorització de l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament de les CAPS. Els tipus concrets de CAPS per als quals estan indicats varien, però, en funció del fàrmac. L'anakinra s'ha utilitzat en algunes sèries de casos¹, però actualment només està aprovada per a pacients amb artritis reumatoide en combinació amb metotrexat.

Taula 2. Característiques comparades dels bloquejants de la IL-1

Nom	Autorització EMA (condicions d'aprovació)	Indicació	Posologia	Característiques diferencials	PVP* a Espanya
Anakinra (Kineret®)	Març 2002	Artritis reumatoide	100 mg c/dia, via s.c.	Neutralitza l'activitat biològica de la IL-1 alfa i la IL-1 beta inhibint per mecanismes competitiu la seva unió al receptor IL-1Ra	243,03€
Rilonacept (Rilonacept Regeneron®)	Octubre 2009 (O; E)	FCAS SMW	320 mg dosis carga seguit de 160 mg/setmana, via s.c.	Proteïna de fusió dimèrica que fixa i bloqueja l'activitat de la citocina IL-1 alfa, IL-1 beta i IL-1Ra	No comercialitzat
Canakinumab (Ilaris®)	Octubre 2009 (E)	FCAS SMW CINCA/NOMID	150 mg c/8 setmanes, via s.c.	Anticòs monoclonal anti IL-1 beta humà	11.498,15€

C: cada; CAPS: síndromes periòdiques associades a criopirina; E: condicions excepcionals d'autorització; IL-1: interleucina 1; O: medicament orfe; s.c.: subcutània

* Preus del catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, 19.8.2011. Cal aplicar el descompte del 4% per ser medicaments orfes, segons el Reial decret-llei 8/2010

Prèviament a l'autorització de comercialització del canakinumab i rilonacept, la pràctica totalitat dels pacients de l'Estat espanyol han rebut tractament amb anakinra (Kineret®). Segons informen els experts consultats, actualment, aquests mantenen el tractament amb anakinra.

Rilonacept

Rilonacept (Rilonacept Regeneron®^a) és una proteïna que bloqueja l'activitat de la IL-1. Concretament es fixa i bloqueja l'activitat de la IL-1 alfa i IL-1 beta -les principals citosines proinflamatòries implicades en moltes malalties inflamatòries incloses les CAPS- alhora que actua com a antagonista del receptor de la IL-1Ra.

Rilonacept (Laboratoris Regeneron) és un medicament orfe autoritzat en condicions excepcionals el juliol de 2009 per l'EMA. Tot i l'autorització centralitzada el fàrmac encara no està comercialitzat a l'Estat espanyol. Està indicat per al tractament de les CAPS amb símptomes greus inclosos l'FCAS i l'SMW en adults i nens a partir dels 12 anys.

La dosi recomanada en adults amb CAPS és una dosi de càrrega de 320 mg seguida d'una injecció setmanal de 160 mg per via subcutània. En la població pediàtrica (de 12 a 17 anys) es recomana una dosi inicial de càrrega de 4,4 mg/kg fins a un màxim de 320 mg. La pauta

^a Prèviament es va comercialitzar amb el nom d'Arcalyst®.

posològica es continua un cop per setmana amb una dosi de 2,2g m/kg fins a un màxim de 160 mg.

El fàrmac es presenta en vials amb 220 mg de rilonacept en pols amb dissolvent per a injecció. En data de setembre no disposa de preu a l'Estat espanyol^b.

Per a més informació sobre el rilonacept consulteu la fitxa tècnica a l'Annex 1.

Canakinumab

Canakinumab (Ilaris®, Novartis Europharm Ltd.) és un anticòs monoclonal anti IL-1 beta humà que s'uneix amb alta afinitat i de manera específica a la IL-1 beta, neutralitzant la seva activitat biològica.

És un medicament orfe que va rebre l'autorització de comercialització a Europa en condicions excepcionals el mes d'octubre de 2009 per al tractament de les CAPS en adults, adolescents i nens a partir de 4 anys amb un pes corporal de més de 15 kg, inclosos l'SMW, la NOMID/CINCA i les manifestacions greus de l'FCAS.

La dosi recomanada és de 150 mg per a pacients amb un pes corporal > 40 kg i de 2 mg/kg per a pacients amb un pes corporal ≥ 15 kg i ≤ 40 kg. La dosi s'administra cada 8 setmanes per via subcutània.

El fàrmac es presenta en vials amb 150 mg de canakinumab en pols amb 1ml de dissolvent injectable (PVL 11.000 euros; 10.560 euros una vegada aplicat el descompte del 4% per a medicaments orfes segons estableix el Reial decret 8/2010).

Per a més informació sobre el canakinumab consulteu la fitxa tècnica a l'Annex 1.

^b En data de 20 de novembre el preu encara no s'ha fixat a l'Estat espanyol.

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del rilonacept i el canakinumab i per al tractament de CAPS en pacients adults i nens comparats amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo.

METODOLOGIA

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 2**.

RESULTATS

Resum de l'evidència clínica

S'han revisat 2 assaigs clínics de fase III en pacients amb CAPS tractats amb canakinumab o rilonacept (Taula 3).

Taula 3. Característiques principals dels estudis d'eficàcia de fase III del canakinumab i rilonacept en pacients amb CAPS

Estudi	Disseny	Variable principal	Participants	Intervenció (n)
ILIT-AI-0505 ¹²	Fase III Aleatoritzat Comparatiu Doble cegament Multicèntric (EUA)	Canvi en la puntuació mitjana de símptomes clau del qüestionari DHAF: "Key symptom score" (KSS)	<u>Criteris d'inclusió</u> Adults amb mutació de l'NLRP3 Síntomes i signes de l'FCAS o SMW. Haver completat el qüestionari DHAF ^b (un mínim d'11 dels 21 dies del període de cribatge previ a l'aleatorització). Dones en edat fèrtil requerien l'ús de mètodes anticonceptius.	<u>Estudi 1 (durant 6 setmanes):</u> Grup intervenció (n=23): Rilonacept: Dosi de càrrega de 320 mg s.c. en dues injeccions en 24 hores seguit de l'autoadministració de 160 mg s.c. setmanal Grup control (n=24): placebo, en la mateixa freqüència i via d'administració <u>Estudi 2 part A (durant 9 setmanes):</u> Rilonacept 160 mg s.c. setmanals <u>Estudi 2 part B (durant 9 setmanes):</u> Grup intervenció (n=22): Rilonacept 160 mg s.c. setmanals Grup comparació (n=23): placebo
D2304 ¹³	Fase III Aleatoritzat Comparatiu Doble cegament Multicèntric (internacional)	Pacients amb recaiguda durant el tractament (en la fase 2 de l'estudi)	<u>Criteris d'inclusió</u> Pacients amb CAPS amb mutació NLRP3 que requerien tractament Edat: entre 4 i 75 anys Pes: entre 15 Kg i 100 Kg Si havien rebut tractament amb anakinra, rilonacept o CKB eren elegibles si havien discontinuat el tractament i la malaltia havia recidivat <u>Inclusió a la part 2:</u> pacients que durant la part 1 van aconseguir resposta completa el dia 15 sense recidiva fins la setmana 8	<u>Part 1:</u> CKB 150 mg s.c. (n=35) durant 8 setmanes <u>Part 2:</u> Grup intervenció (n=15) 150 mg de CKB s.c cada 8 setmanes, durant 24 setmanes Grup control (n=16) Placebo, durant 24 setmanes <u>Part 3:</u> CKB: 150mg s.c. cada 8 setmanes durant 16 setmanes (n=31)

CAPS: síndromes periòdiques associades a criopirina; CKB: canakinumab; EUA: Estats Units Americans; FCAS: síndrome autoinflamàtoria familiar induïda pel fred; s.c.: subcutani; S.D.: desviació estàndard; S.E: error estàndard; SMW: síndrome de Muckle-Wells

Característiques principals dels estudis

Disseny

Els dos assaigs clínics ILIT-AI-0505 i D2304 són considerats els estudis pivotals del rilonacept i canakinumab, respectivament. Són assaigs clínics de fase III multicèntrics amb fases aleatoritzades i doble cegament que comparen el rilonacept i el canakinumab amb placebo. Cada estudi consta de diverses fases descrites a continuació.

L'estudi ILIT-AI-0505 del rilonacept¹² consta de dos estudis consecutius: l'estudi 1, dissenyat com un estudi de fase III, aleatoritzat amb doble cegament que compara l'eficàcia i seguretat

del rilonacept (n=23) amb placebo (n=24); i l'estudi 2 que inclou tots els pacients que van finalitzar l'estudi previ. L'estudi 2 consta igualment de dues parts: una part A on es va administrar rilonacept a tots; i una part B on els pacients van ser novament aleatoritzats a rilonacept (n=22) o placebo (n=23). Tots els pacients que van finalitzar l'estudi 2 reunien els requisits per participar en un estudi obert d'extensió posterior.

L'estudi D2304 del canakinumab¹³ és un estudi amb 3 parts: una primera, oberta (n=35), en què tota la mostra de pacients va rebre canakinumab; una segona, aleatoritzada, que va incloure tots els pacients de la fase prèvia amb resposta completa mantinguda (n=31); i una tercera, novament oberta, que va incloure els pacients una vegada finalitzada la segona part de l'estudi o bé després de recaure.

Criteris d'inclusió

Tots dos estudis van incloure pacients amb CAPS associades amb la mutació del gen NLRP3. L'estudi amb rilonacept va incloure pacients ≥ 18 anys d'edat amb signes i símptomes típics d'FCAS i SMW. En l'estudi del canakinumab es van incloure pacients d'entre 4 i 75 anys d'edat (pes entre 15-100 kg) amb CAPS que requerien tractament.

Intervenció

En l'estudi 1 de l'estudi pivotal del rilonacept, els pacients van ser aleatoritzats (1:1) a rilonacept per via subcutània (s.c.) o placebo. Els pacients assignats a rilonacept van rebre una dosi de càrrega de 320 mg i posteriorment 160 mg setmanals. Durant la part A de l'estudi 2, tots els pacients van rebre rilonacept 160 mg setmanalment durant 9 setmanes. En la part B van ser novament aleatoritzats (1:1) a rilonacept (160 mg) o placebo setmanalment durant 9 setmanes més.

Els pacients de l'estudi pivotal del canakinumab van rebre dosis de 150 mg setmanals per via s.c. durant 8 setmanes. Tots aquells pacients amb resposta completa mantinguda van ser posteriorment aleatoritzats (1:1) a canakinumab 150 mg cada 8 setmanes durant 24 setmanes o placebo durant la segona part de l'estudi. Durant la fase 3 de l'estudi tots els pacients van rebre dues dosis addicionals de 150 mg de canakinumab per via s.c. separades 8 setmanes en el temps.

Variables de resultat

La variable principal de resultat a l'estudi pivotal del rilonacept va ser el canvi en la puntuació mitjana de símptomes clau del qüestionari DHAF; "Key symptom score" (KSS) durant l'estudi 1 i 2B. La variable principal en l'estudi pivotal del canakinumab va ser la proporció de pacients amb recaiguda de CAPS durant la segona part de l'estudi.

Tots dos estudis van mesurar marcadors inflamatoris (CRP, SAA), es va fer una valoració global de la malaltia (metges i pacients) i es van recollir els esdeveniments adversos com a variables secundàries.

Altres variables mesurades van incloure el número de dies amb brot de la malaltia, els dies amb algun símptoma i la gravetat màxima de qualsevol símptoma en l'estudi del rilonacept; i la proporció de pacients amb resposta completa en la 1a part de l'estudi en el cas del

canakinumab. En aquest darrer es va analitzar la qualitat de vida dels pacients amb diversos qüestionaris (SF-36, FACIT-F, HAQ i CHQ-PF87) com a variable terciària¹⁴.

Participants

La majoria de pacients aleatoritzats en tots 2 estudis pivotals van ser dones de raça blanca amb edat entre 22-78 anys i 9-74 en l'estudi del rilonacept i el canakinumab, respectivament. Les característiques basals no van diferir significativament entre grups de comparació, excepte en l'estudi pivotal del canakinumab on es van aleatoritzar més dones al grup tractat amb canakinumab (93%) comparat amb el grup placebo (44%).

L'estudi amb rilonacept va incloure pacients amb SMW (94%) i FCAS (6%). L'estudi del canakinumab només va incloure pacients amb SMW, dos d'ells amb solapament SMW/NOMID.

Qualitat metodològica dels estudis

Els dos estudis pivotals són assaigs clínics aleatoritzats de fase III, doble cegament, multicèntrics i controlats amb placebo.

Cap dels 2 estudis pivotals no descriu, de manera detallada, els mètodes d'emascarament ni d'aleatorització. Segons l'informe de l'EMA a l'estudi pivotal del rilonacept, ILIT-AI-0505, es descriu una aleatorització estratificada segons l'activitat basal de la malaltia i es considera adequat tant el mètode d'aleatorització com de cegament. L'aleatorització no va ser estratificada en l'estudi del canakinumab.

El seguiment es descriu correctament en tots dos estudis. A l'estudi pivotal del rilonacept, el 95,5% i el 100% dels pacients tractats amb rilonacept i placebo, respectivament, van completar l'estudi. D'altra banda, el 83% (n=29) dels pacients inclosos en l'estudi del canakinumab van completar les tres parts de l'estudi fins al final.

El càlcul de la mostra es descriu a tots dos estudis. L'anàlisi estadística en l'estudi del canakinumab es va fer per intenció de tractar (ITT) i va incloure tots els pacients aleatoritzats. L'estudi pivotal del rilonacept va incloure només els pacients aleatoritzats amb genotipus confirmat per CAPS que van rebre almenys una dosi de tractament.

No es van planificar anàlisis de subgrups en cap dels dos estudis ateses les mostres reduïdes de pacients inclosos^{14,15}, però alguns resultats es descriuen en funció d'aquests.

Ambdós estudis inclouen parts aleatoritzades i comparades amb parts no aleatoritzades o sense comparador, fet que a priori pot introduir biaix. En l'estudi pivotal del canakinumab, el fet de seleccionar per a la segona part de l'estudi els pacients que van respondre al tractament durant el període de prova obert (en total 4 pacients exclosos però només 2 per manca de resposta) pot haver introduït, també, un biaix tot afavorint una major taxa de resposta en el grup intervenció si es compara amb la població general.

Eficàcia del rilonacept i canakinumab en pacients amb CAPS

Variable principal

Els pacients tractats amb els dos fàrmacs objecte d'estudi van presentar millors resultats que aquells que van rebre placebo en les respectives comparacions.

Concretament, el rilonacept va ser estadísticament superior a placebo en la millora de la puntuació de símptomes tant a l'estudi 1 com a l'estudi 2B (Taula 4). Les millores s'han observat també en anàlisis de subgrups segons sexe, edat (≥ 51 vs. ≤ 51 anys) i puntuació basal ($< 2,4$ i $> 2,4$).

Taula 4. Eficàcia del rilonacept; variable principal (ITTm)

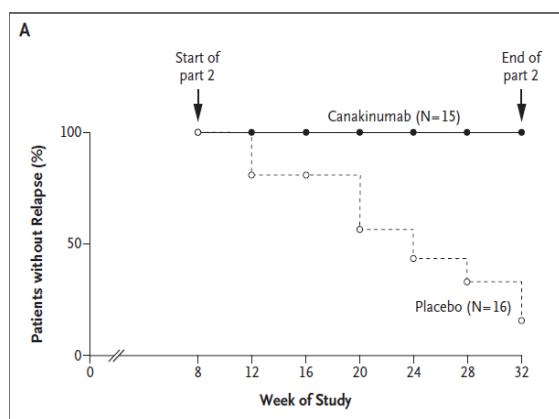
D2304		Estudi 1				Estudi 2 part B					
		Rilonacept 160mg/setmana (n=23)		Placebo (n=24)		P- valor*	Rilonacept 160mg/setmana (n=22)		Placebo (n=23)		P- valor
		Valors basals	Valors finals	Valors basals	Valors finals		Valors basals	Valors finals	Valors basals	Valors finals	
Canvi mitjà en la puntuació de síntomes (S.D)		3,1 (1,9)	0,5 (0,5)	2,4 (1,5)	2,1 (1,6)	<0,0001	0,3 (0,3)	0,4 (0,5)	0,2 (0,4)	1,2 (1,0)	0,0002

S.D.: desviació estàndard

* P-valor correspon a la comparació entre el grup placebo i rilonacept del canvi mitjà del KSS

Pel que fa al canakinumab, durant la fase 2 de l'estudi pivotal es va observar que el 100% dels pacients tractats amb canakinumab continuaven en remissió i el 81% dels pacients tractats amb placebo van recaure durant l'estudi ($p < 0,001$) (Figura 1). La mitjana del temps fins la recaiguda va ser de 100 dies des de l'inici de la fase 2 de l'estudi (22 setmanes de la primera dosi del canakinumab).

Fig. 1. Percentatge de pacients amb CAPS sense recaigudes durant la fase 2 de l'estudi pivotal del canakinumab



Variables secundàries i terciàries

Les variables secundàries de l'estudi amb rilonacept van ser consistents amb els resultats obtinguts en la variable principal. Durant l'estudi 1 i 2B, es va observar una disminució estadísticament significativa en el nombre de dies amb brots de la malaltia amb varietat de

síntomes, en el nombre de dies amb brots de la malaltia amb un sol símptoma i en la gravetat màxima de qualsevol símptoma en el grup tractat amb rilonacept comparat amb placebo (Taula 5).

La valoració global de l'activitat de la malaltia segons metges i pacients va ser significativament millor en el grup de pacients tractats amb rilonacept comparat amb placebo. Rilonacept va reduir, també els valors dels marcadors d'inflamació CRP i SAA durant l'estudi 1 i 2B (veure resultats a les taules de l'Annex 3). A l'estudi 2A, els pacients que havien estat tractats amb rilonacept en l'estudi 1 van mantenir els beneficis i els pacients que havien rebut placebo van mostrar ràpida millora dels símptomes i una reducció dels nivells de PCR (reacció en cadena de la polimerasa) i SAA.

Taula 5. Resultats de les variables secundàries de l'estudi pivotal ILIT-AI-0505

D2304	Estudi 1					Estudi 2 part B				
	Rilonacept 160mg/setm. (n=23)		Placebo (n=24)		P-valor	Rilonacept 160mg/setm. (n=22)		Placebo (n=23)		P-valor
	Valors basals	Valors finals	Valors basals	Valors finals		Valors basals	Valors finals	Valors basals	Valors finals	
Nombre de dies amb brots de la malaltia amb varietat de símptomes	8,6	0,1	6,2	5,0	<0,0001	0	0	0,1	1,9	0,003
Nombre de dies amb brots de la malaltia amb un sol símptoma	13,2	1,1	11,6	10,4	<0,0001	0,8	2,1	0,8	6,3	0,01
Gravetat màxima de qualsevol símptoma	8,1	2,7	8,1	7,6	<0,0001	2,5	2,2	1,5	5,0	<0,0001

La majoria de les variables secundàries de l'estudi pivotal del canakinumab també estaven en concordança amb els resultats obtinguts a la variable principal. A la primera part de l'estudi pivotal tots els pacients es van tractar amb canakinumab i el 97% (34 pacients) dels pacients van tenir una resposta completa al tractament: 25 pacients van observar una resposta completa abans del dia 8 des de l'administració del fàrmac; 8 pacients abans del dia 15 i un pacient abans del dia 29.

Durant la fase 2 de l'estudi, les concentracions dels marcadors d'inflamació, CRP i SAA, es van mantenir reduïdes en el grup tractat amb canakinumab però van augmentar al grup tractat amb placebo (Taula 6). La valoració global de l'activitat de la malaltia per part del metge al final de la part 2 de l'estudi va millorar significativament en el grup tractat amb canakinumab comparat amb el grup placebo ($p<0,001$). Per altra banda, no es van trobar diferències entre grups en relació a la valoració global de l'activitat de la malaltia per part del pacient al final de la part 2 de l'estudi.

Taula 6. Resultats de concentracions dels marcadors d'inflamació, CRP i SAA, durant la fase 2 de l'estudi pivotal D2304

Variable	Inici Part 2		Final Part 2		p-valor
	Canakinumab n=15	Placebo n=16	Canakinumab n=15	Placebo n=16	
CRP, mediana (rang)	2,3 (0,6-8,8)	5,3 (0,6-30,5)	2,3 (0,2-15,1)	24,4 (3,1-104,8)	<0,001
SAA, mediana (rang)	6,3 (0,0-34,6)	9,5 (2,1-152,0)	6,1 (0,0-38,9)	43,4 (3,1-560,0)	0,002

CRP: proteïna C reactiva; SAA: proteïna sèrica amiloide A

A la tercera part de l'estudi, el 97% dels pacients que el van completar van mostrar remissió clínica i bioquímica mantinguda. Tanmateix, els pacients que van rebre placebo durant la segona etapa de l'estudi i tenien la malaltia activa, els nivells de PCR i SAA van disminuir a 2,3 mg/L i 5,8 mg/L de mediana, respectivament, al final de l'estudi. El grup que havia rebut canakinumab va mantenir els nivells suprimits a 1,9 mg/L i 5,1 mg/L.

Seguretat del rilonacept i canakinumab en pacients amb CAPS

Durant les dues fases aleatoritzades de l'estudi pivotal del rilonacept el percentatge de pacients amb esdeveniments adversos va ser superior en el grup amb tractament actiu comparat amb placebo (74% i el 54% en l'estudi 1; i 68% i el 57% en l'estudi 2B).

En totes dues etapes, els esdeveniments adversos més freqüents van ser les reaccions en el lloc d'injecció. En l'estudi 1, van ser freqüents també les infeccions de vies altes –la majoria d'elles classificades com a lleus o moderades- i en l'estudi 2B la cefalea, l'artràlgia i la diarrea. No es van observar efectes adversos (EA) greus relacionats amb el tractament.

El rilonacept es va associar a un petit però significatiu augment dels nivells d'hemoglobina i del recompte d'hematies, discret descens del recompte de neutròfils i plaquetes i un lleuger augment dels nivells d'alanina transaminasa (ALT) i aspartat transaminasa (AST) i descens de la concentració d'FA.

Pel que fa al canakinumab aquest es va relacionar amb l'augment de sospita d'infeccions (13% pacients tractats amb canakinumab i 6% grup placebo; $p=0,03$) en la segona etapa. En la tercera etapa dos pacients van experimentar esdeveniments adversos greus i van discontinuar el tractament: un per infeccions urinàries recurrents que requerien ingrés hospitalari i l'altre per episodis de vertigen acompanyat de glaucoma d'angle tancat que es va atribuir a CAPS.

No es va detectar immunogenicitat contra el canakinumab. El 40% dels pacients tractats amb rilonacept van desenvolupar anticossos contra el fàrmac. Segons els investigadors aquests no van afectar la biodisponibilitat del fàrmac així com tampoc el perfil de seguretat.

No es va registrar cap mort durant cap dels estudis pivotals, ni amb rilonacept ni amb canakinumab. Es van descriure dues morts en estudis d'extensió amb rilonacept, una d'elles per meningitis bacteriana i una altra per infart de miocardi en un pacient amb hipertensió no controlada¹⁴.

Eficiència

No s'han localitzat avaluacions econòmiques del riloncept ni el canakinumab en pacients amb CAPS.

Les úniques dades econòmiques localitzades són estimacions del cost anual a Canadà publicades pel Common Drug Review¹⁶. D'acord amb aquestes, el cost anual del tractament amb canakinumab no excedirà els 96.000\$, ja que el laboratori s'ha compromès a cobrir els costos dels pacients que requereixin més de 6 vials anuals.

El document indica que el laboratori ha presentat una anàlisi cost-efectivitat que compara canakinumab amb el placebo en pacients amb CAPS. Si bé els autors indiquen que el tractament no és cost-efectiu i que el model econòmic del laboratori presenta limitacions^c, no publiquen xifres.

Cost del tractament amb riloncept i canakinumab a Catalunya

Actualment només el canakinumab es comercialitza a Espanya i no hi ha preu establert del riloncept. S'estima que el cost anual d'un pacient tractat amb canakinumab és de 66.229,38 euros, tenint en compte que el pacient no necessitaria més de 6 administracions anuals.

Taula 7. Cost del tractament amb fàrmacs autoritzats a Espanya pel tractament de la CAPS

Principi actiu	Nom comercial	PVP amb descompte segons RD8/2010	Posologia recomanada	Cost tractament anual per pacient (6 dosis)
Canakinumab	Ilaris®	11.038,23 euros	150 mg c/8 setmanes, via s.c.	66.229,38 Euros
Riloncept	Riloncept Regeneron®	No es comercialitza a Espanya	320 mg dosis carga seguit de 160 mg/setmana, via s.c	No pot calcular-se per manca de preu

n.d.: no disponible; s.c.: subcutània

Agafant com a base una prevalença d'1 cas per cada 250.000 habitants, el nombre estimat de pacients a Catalunya és de 28 pacients. Assumint que aquests requereixen un màxim de 6 dosis, el cost anual estimat a Catalunya seria de 1.850.000 euros aproximadament.

^c Com a limitacions de l'estudi de cost-efectivitat es van destacar: l'ús de la taxa de resposta basada en un període de 8 setmanes, l'agrupació de tots els pacients amb CAPS (FCAS, SMW, NOMID) tot i les diferències en la gravetat de la malaltia per fenotip; la falta d'informació clínica per als pacients amb NOMID i la manca de dades de qualitat de vida.

Població

D'acord amb les fitxes tècniques de cadascuna de les molècules, tant el rilonacept com el canakinumab estan aprovats per al tractament de pacients adults i pediàtrics amb CAPS. En el cas del rilonacept els pacients han de presentar símptomes greus i edat ≥ 12 anys. En el cas del canakinumab, els pacients han de tenir ≥ 4 anys i pes superior a 15 kg.

El terme CAPS permet referir-se a 3 entitats clíniques amb característiques diferencials. Les fitxes tècniques respectives especifiquen que en el cas concret del rilonacept les CAPS inclouen FCAS i SMW i en el cas del canakinumab la indicació inclou, a més d'SMW i NOMID/CINCA, l'FCAS.

Val a dir que l'estudi pivotal del rilonacept va incloure, principalment, pacients amb FCAS (només es van incloure 3 pacients amb SMW), mentre que a l'estudi pivotal del canakinumab la majoria dels pacients presentaven formes SMW (excepte dos pacients amb solapament SMW/NOMID). Cap dels pacients aleatoritzats a tots dos estudis pivotals no presentava la forma més greu de CAPS, la forma neonatal NOMID/CINCA. Els beneficis del canakinumab en pacients amb la forma NOMID/CINCA han estat analitzats en estudis oberts que van incloure, també, pacients amb FCAS¹⁴.

La informació disponible en el moment de redacció del document no permet conèixer els estudis del canakinumab que van incloure pacients pediàtrics, però segons s'indica en l'informe d'avaluació de l'EMA, les dades per ells analitzades inclouen les procedents de 23 nens amb edats compreses entre els 4 i els 17 anys¹⁴.

La majoria de pacients aleatoritzats en tots 2 estudis pivotals van ser dones de raça blanca. Les característiques basals no van diferir significativament entre grups de comparació, excepte a l'estudi pivotal del canakinumab¹³, on es van aleatoritzar més dones al grup tractat amb canakinumab comparat amb el grup placebo. El canakinumab va incloure pacients més joves a l'estudi pivotal (rang d'edat 9-74 anys) en comparació amb el rilonacept (rang d'edat 22-78 anys).

Comparador

Tots dos estudis pivotals es van dissenyar per comparar l'eficàcia del rilonacept i del canakinumab enfront del placebo en pacients amb CAPS.

Actualment existeixen tres fàrmacs bloquejants de la IL-1 (anakinra, rilonacept i canakinumab) com a alternatives de tractament per a pacients amb CAPS. D'aquests només el rilonacept i el canakinumab tenen indicació aprovada a Europa per al tractament de CAPS. L'anakinra està indicat per a l'artritis reumatoide des de l'any 2002, però s'han publicat diverses sèries de casos i un assaig clínic que mostren els seus beneficis en el tractament de CAPS tant en pacients adults com pediàtrics^{1,17}. La publicació més rellevant és un assaig clínic no comparatiu¹⁹, que inclou 18 pacients ($11,0 \pm 4,4$ anys) amb NOMID/CINCA (presentació més greu de la malaltia) amb un seguiment de 6 mesos.

L'estudi conclou que el tractament amb anakinra és segur i eficaç, fins i tot en relació amb les manifestacions neurològiques de la malaltia. No existeix cap registre de pacients d'àmbit regional de pacients tractats amb anakinra.

Tot i que podria haver-se utilitzat com a comparador del rilonacept i el canakinumab no té indicació aprovada per a CAPS.

No s'han descrit estudis que comparin l'eficàcia i seguretat del rilonacept i el canakinumab entre ells, que han estat estudiats de manera simultània en el temps.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia provenen de dos assaigs clínics fase III aleatoritzats, controlats amb placebo, multicèntrics i amb doble cegament (SIGN 1+).

Tant el rilonacept com el canakinumab van mostrar una millora estadísticament significativa quant a la variable principal (canvi mitjà en la puntuació de símptomes i proporció de pacients amb recaiguda a l'estudi del rilonacept i canakinumab, respectivament) comparat amb el grup placebo. Segons l'avaluació del Common Drug Review de Canada, la definició de recaiguda (variable principal) per predir el risc a llarg termini de la morbiditat en els pacients amb CAPS és qüestionable¹⁶. D'altra banda, el qüestionari DHAF modificat utilitzat per a la puntuació de símptomes en l'estudi pivotal del rilonacept és un qüestionari validat per mesurar l'activitat de la malaltia. Els autors consideren els canvis en aquest una variable d'eficàcia. Pot considerar-se una acceptable aproximació a una variable final ja que se sap que activitats inflamatòries persistents poden associar-se per exemple amb sordesa o amiloïdosi.

Els resultats de les variables secundàries avaluades (valors de marcadors inflamatoris, avaluació global de la malaltia per part dels metges i pacients, entre altres) a tots dos estudis van recolzar els resultats obtinguts a la variable principal excepte a l'estudi pivotal del canakinumab, en què la valoració global de l'activitat de la malaltia per part del pacient no va mostrar diferències entre grups.

Tots dos estudis pivotals es consideren de moderada/bona qualitat. No obstant això, cal considerar el possible biaix que pot haver introduït la selecció prèvia de pacients amb resposta a canakinumab durant el període obert (part 1). Aquest podria afavorir la major taxa de resposta en el grup intervenció si es compara amb la població general. Aquest biaix també es podria haver introduït a la fase 2B de l'estudi pivotal del rilonacept.

El temps de seguiment dels estudis va ser de 24 i 48 setmanes a l'estudi pivotal del rilonacept i canakinumab, respectivament. Aquest es considera insuficient per avaluar l'impacte d'ambdós fàrmacs en la millora de les conseqüències cròniques de la malaltia com ara la sordesa en pacients amb SMW o l'afecció amiloide renal^{16,18}.

El mes d'agost de 2011 van publicar-se les dades d'un estudi que va incloure un total de 166 pacients, adults i nens amb CAPS tractats amb 150 mg o 2 mg/kg (<40 kg) cada 8 setmanes, amb seguiments de fins a 2 anys. En l'estudi, el 78% dels pacients que no havien

rebut tractament amb canakinumab en assaigs clínics previs van assolir remissió completa després de la primera dosi, el 72% als 8 dies i la resta entre els 10 i 21 dies¹⁹. Va ser necessari l'ajustament de dosi o l'augment de la freqüència d'administració en el 24,1% dels pacients, especialment en nens amb formes greus de CAPS.

Els resultats de qualitat de vida no estan descrits en la publicació original del canakinumab. Segons l'informe de l'EMA, els instruments que es van utilitzar per mesurar-la van ser l'SF-36, FACIT-F, HAQ i CHQ-PF87. Els resultats han estat presentats en fòrums científics i segons aquests es va observar una millora significativa de la qualitat de vida en pacients tractats amb canakinumab, assolint nivells similars als de la població general²⁰. No s'han trobat dades de qualitat de vida en pacients tractats amb rilonacept.

No s'han localitzat dades que relacionin l'administració de tots dos fàrmacs amb la reducció o desaparició de les complicacions de la malaltia a llarg termini.

Seguretat

El rilonacept i el canakinumab s'han considerat fàrmacs segurs i generalment ben tolerats segons l'agència reguladora europea.

Val a dir que ambdós fàrmacs augmenten el risc d'infeccions de les vies respiratòries altes a curt termini si bé no s'han relacionat amb l'aparició d'infeccions oportunistes.

A llarg termini, el canakinumab també augmenta el risc d'infecció segons es desprèn dels resultats a dos anys de seguiment recentment publicats²¹. En aquest, el 65,7% dels pacients inclosos (n=166) van experimentar alguna infecció. En la majoria dels casos van considerar-se lleus o moderades. Val a dir que la majoria d'esdeveniments adversos greus (experimentats en 18 pacients) van ser també infeccions. Durant el període de seguiment només el 8% dels pacients van referir reaccions en el punt d'injecció.

Les dades de seguretat en nens són limitades en tots dos fàrmacs. La sèrie pediàtrica més gran és també la de l'estudi abans referit. Els nens van experimentar més infeccions i major taxa d'esdeveniments greus que pacients adults²¹.

Eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració del rilonacept ni canakinumab en pacients amb CAPS tret d'una referència en un breu informe d'avaluació del Common Drug Review del Canadà, institució dedicada a la recerca avaliativa i segons la qual el canakinumab no seria cost-efectiu.

Càlculs en base al preu aprovat a l'Estat espanyol permeten estimar un cost anual similar al descrit per autors canadencs, amb el supòsit que el nombre màxim de dosis anuals no supera les 6. L'estudi pivotal no descriu la mitjana de dosis administrades però en base al temps fins a la recaiguda indueix a pensar que aquesta xifra no s'allunyaria de la real. Ara bé, cal considerar que casos més greus i pacients més joves requereixen dosis més altes o una major freqüència d'administració segons es desprèn de les anàlisis de l'estudi a llarg termini publicat recentment²¹.

CONCLUSIONS

- El rilonacept (Rilonacept Regeneron®) i el canakinumab (Ilaris®) van ser aprovats l'any 2009 per l'EMA, prèvia designació com a medicaments orfes. Ambdós van ser aprovats en condicions excepcionals. Només el canakinumab està comercialitzat a l'Estat espanyol.
- L'aprovació de comercialització de totes dues molècules es basa en estudis realitzats *ad hoc* pels laboratoris titulars. Es tracta d'estudis amb dissenys complexos que inclouen etapes aleatoritzades que comparen cadascuna de les molècules amb placebo.
- Les dades principals d'eficàcia del rilonacept indiquen que aquest millora els signes i símptomes clínics de pacients amb SMW i FCAS comparat amb placebo, alhora que normalitza concentracions elevades d'SAA.
- Les dades principals d'eficàcia del canakinumab indiquen que aquest permet assolir la remissió de brots en pacients amb CAPS.
- Els esdeveniments adversos més rellevants del rilonacept i el canakinumab són el risc d'infeccions.
- A data d'avui ambdós fàrmacs no s'han comparat entre sí. Les dades d'eficàcia i seguretat són més completes en el cas de canakinumab en relació amb l'edat i síndromes analitzades comparat amb rilonacept.
- No s'han publicat avaluacions cost-efectivitat de cap de les dues molècules. El cost anual estimat del canakinumab per pacient tractat és de 95.000 euros, aproximadament. Aquesta xifra pot oscil·lar sensiblement en funció de l'edat i gravetat dels pacients.

Ficha técnica ILARIS®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de canakinumab*.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 150 mg de canakinumab.

* anticuerpo monoclonal completamente humano obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de hibridoma Sp2/0 de ratón

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ilaris está indicado para el tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años con un peso corporal por encima de 15 kg, incluidos:

Síndrome de Muckle-Wells (MWS), Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA), Manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) / Urticaria Familiar Fría (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de CAPS. Después de recibir una formación adecuada con respecto a la técnica correcta de inyección, el paciente puede autoinyectarse con Ilaris si el médico lo considera apropiado y con seguimiento médico si fuera preciso.

Adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años

La dosis recomendada de Ilaris es de 150 mg para pacientes con CAPS cuyo peso corporal sea > 40 kg y de 2 mg/kg para pacientes con CAPS cuyo peso corporal sea ≥ 15 kg y ≤ 40 kg. Se administra cada ocho semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea.

Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) una vez transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de Ilaris de 150 mg ó 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg y 4 mg/kg. No se dispone de experiencia con dosis > 600 mg cada 8 semanas. La experiencia clínica con intervalos de dosis inferiores a 4 semanas es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Ilaris no está recomendado para uso en niños menores de 4 años de edad o cuyo peso corporal sea inferior a 15 kg debido a la ausencia de datos clínicos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes de más de 65 años es limitada, por lo tanto se recomienda precaución.

Insuficiencia hepática

Ilaris no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

Para consultar las instrucciones de uso y manejo de la solución reconstituida ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves

Ilaris puede asociarse con un aumento en la incidencia de infecciones graves. Por consiguiente, debe controlarse estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con Ilaris. Los médicos deben tener precaución al administrar Ilaris en pacientes con infecciones, con antecedentes de infecciones recurrentes, o con condiciones subyacentes que puedan predisponerles a sufrir infecciones. El tratamiento con Ilaris no debe iniciarse o continuar en pacientes con infecciones graves que requieran intervención médica.

Se han notificado infecciones principalmente del aparato respiratorio superior, en algunos casos graves, con mayor frecuencia con Ilaris que con placebo. Todas las infecciones respondieron al tratamiento habitual. En pacientes tratados con canakinumab con infecciones sistémicas y graves, se mantuvo una respuesta inflamatoria fisiológica puesta de manifiesto por el aumento concomitante de la proteína C reactiva (CRP) y fiebre. No puede excluirse una respuesta inflamatoria exacerbada a las infecciones por lo que se recomienda incrementar la vigilancia. No se han descrito infecciones oportunistas o poco habituales con Ilaris.

No se recomienda el uso concomitante de Ilaris con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) ya que podría aumentar el riesgo de infecciones graves (ver sección 4.5).

Prueba cutánea PPD (derivado proteico purificado)

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS sometidos a una prueba cutánea PPD en los ensayos clínicos, la prueba de seguimiento durante el tratamiento con Ilaris dio un resultados positivo sin que existiera evidencia clínica de una infección tuberculosa latente o activa. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la existencia de tuberculosis activa y latente en todos los pacientes. Especialmente en pacientes adultos, esta evaluación debe incluir una historia médica detallada y las pruebas diagnósticas adecuadas. Deben controlarse los síntomas y signos de tuberculosis en los pacientes durante y después del tratamiento con Ilaris. En el caso de la conversión de un resultado de negativo a positivo en la prueba cutánea PPD, en pacientes con un riesgo alto deben considerarse otras medidas alternativas para la determinación de la infección por tuberculosis.

Neutropenia

Se ha observado frecuentemente neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] < 1,5 x 10⁹/l) con otro medicamento que inhibe la IL-1 utilizado en una población de pacientes distinta de la de CAPS (artritis reumatoide). Se observó frecuentemente neutropenia en pacientes con artritis reumatoide (no es una indicación autorizada) a los que se administró Ilaris por vía subcutánea en los ensayos clínicos. No deberá iniciarse el tratamiento con Ilaris en pacientes con neutropenia. Se recomienda controlar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 o 2 meses, y periódicamente después mientras continúe el tratamiento con Ilaris. Si un paciente sufre neutropenia, deberá controlarse estrechamente el RAN y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Procesos malignos

Se desconoce el riesgo de desarrollo de procesos malignos con el tratamiento con antiinterleukinas (IL)-1. No puede excluirse un riesgo potencial en pacientes tratados con Ilaris.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos que sugieren reacciones de hipersensibilidad con Ilaris en los ensayos clínicos. La mayoría de los casos fueron de carácter leve. No se han descrito reacciones anafilácticas o anafilactoides. Sin embargo, no debe excluirse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, que no resulta infrecuente con proteínas inyectables (ver sección 4.3).

Función hepática En los estudios clínicos se han notificado casos raros de elevaciones moderadas, transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina.

Vacunas

No se dispone de datos sobre el riesgo de transmisión de la infección secundaria a la administración de vacunas vivas (atenuadas) en pacientes tratados con Ilaris. Por lo tanto, no deben administrarse vacunas vivas de forma concomitante con Ilaris a menos que los beneficios superen claramente los riesgos (ver sección 4.5).

Antes de iniciar el tratamiento con Ilaris, los pacientes adultos y pediátricos deberán recibir todas las vacunas recomendadas, según estén indicadas, incluyendo la vacuna pneumocócica y la vacuna de la gripe inactivada.

Mutación en el gen NLRP3

La experiencia clínica en pacientes sin mutación confirmada en el gen NLRP3 es limitada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han investigado las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos con estudios formales. Se ha descrito una incidencia aumentada de infecciones graves con otro bloqueante de la IL-1 en combinación con inhibidores del TNF. No se recomienda el uso de Ilaris con inhibidores del TNF ya que esto puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

La expresión de las enzimas hepáticas CYP450 puede ser suprimida por las citocinas que estimulan la inflamación crónica, tales como las IL-1 beta. De este modo, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento con un inhibidor potente de la citocina, como canakinumab. Esto es clínicamente relevante para sustratos del CYP450 de estrecho margen terapéutico para los que la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar el tratamiento con canakinumab en pacientes que reciben este tipo de medicamentos, es preciso monitorizar el efecto o la concentración del principio activo y ajustar la dosis individual si fuese necesario.

No se dispone de datos sobre los efectos de la administración de vacunas vivas o la transmisión de la infección secundaria a la administración de una vacuna viva en pacientes que reciben Ilaris. Por ello, no deben administrarse vacunas vivas concomitantemente con Ilaris a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Si está indicada la administración de vacunas vivas después del inicio del tratamiento con Ilaris, la recomendación es esperar durante al menos 3 meses después de la última inyección de Ilaris y antes de la próxima dosis (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre la utilización de canakinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos por lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para el feto/madre. Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Ilaris y hasta 3 meses después de la última dosis. Las mujeres embarazadas o que desean quedar embarazadas solo deberían tratarse después de un exhaustivo análisis de beneficio/riesgo.

Lactancia

Se desconoce si canakinumab se excreta en la leche materna. La decisión de dar el pecho durante el tratamiento con Ilaris sólo debe tomarse después de un análisis exhaustivo del beneficio/riesgo.

Los estudios en animales han demostrado que un anticuerpo murino que actúa sobre la IL-1 beta murina no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en crías de ratón y a los que el anticuerpo les fue transferido (ver sección 5.3).

Fertilidad

No se han realizados estudios formales en relación con el efecto potencial de Ilaris sobre la fertilidad en humanos.

Canakinumab no mostró efecto sobre la fertilidad en el macho en monos macho babuinos (*C. jacchus*).

Un anticuerpo murino anti murino IL-1 beta no mostró efectos sobre la fertilidad en ratones macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y manejar máquinas puede verse disminuida por alguno de los síntomas asociados al CAPS. Los paciente que experimenten vértigo durante el tratamiento con Ilaris deben esperar a que el síntoma remita antes de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente 830 sujetos han recibido tratamiento con Ilaris en ensayos clínicos doble ciego y abiertos en pacientes con CAPS, pacientes con otras patologías y voluntarios sanos. Se dispone de los datos de seguridad de 104 pacientes con CAPS. En total, se han notificado un total de 10 reacciones adversas graves, consideradas por el investigador como relacionadas con el tratamiento, durante el programa clínico con CAPS, de las cuales las más frecuentes fueron infecciones (3) y vértigo (2). Los acontecimientos adversos notificados de forma más frecuente incluyeron infecciones en el tracto respiratorio superior y nasofaringitis en todos los estudios con CAPS. La dosis y la duración del tratamiento no tienen impacto alguno sobre el tipo o la frecuencia de los acontecimientos adversos.

En los ensayos clínicos un total de 104 pacientes de CAPS adultos y pediátricos (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA) han recibido tratamiento con Ilaris. La seguridad de canakinumab comparada con placebo se investigó en un ensayo pivotal fase III que consistió en un periodo abierto de 8 semanas (Parte I), un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y opción de retirada de 24 semanas (Parte II), y un periodo abierto de 16 semanas con canakinumab (Parte III). Todos los pacientes recibieron 150 mg de Ilaris por vía subcutánea ó 2 mg/kg si el peso corporal estaba comprendido entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg.

Las reacciones adversas se listan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥

1/100 a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en el estudio pivotal con CAPS

		Parte I	Parte II		Parte III
		Canakinumab n=35	Canakinumab n=15	Placebo n=16	Canakinumab n=31
Infecciones e infestaciones					
Muy frecuentes	Nasofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Frecuentes	Infección del tracto urinario	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
	Infección del tracto respiratorio superior	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
	Infección vírica	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,8%)	1 (3,2%)
Trastornos del oído y del laberinto					
Muy frecuentes	Vértigo*	2 (5,8%)	0	0	3 (9,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección [#]	3 (8,6%)	2 (13,3%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
[#] Solicitada a través de los cuestionarios médicos					
* Todas las reacciones se resolvieron a pesar del tratamiento continuo con Ilaris					

Se han notificado casos que sugieren reacciones de hipersensibilidad con Ilaris en pacientes tratados con canakinumab en ensayos clínicos. La mayoría de estos casos fueron de carácter moderado. No se han descrito reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Durante los ensayos clínicos con canakinumab aumentaron los valores medios de hemoglobina y disminuyeron los de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Estos cambios fueron posiblemente debidos a un descenso en la inflamación y no se consideraron relevantes clínicamente. Raramente, se han observado elevaciones de las transaminasas en pacientes de CAPS. En pacientes con CAPS tratados con canakinumab se han observado elevaciones moderadas y asintomáticas de la bilirrubina sérica sin incremento concomitante de transaminasas.

Población pediátrica

Se demostró una eficacia y seguridad similares en veintitrés pacientes pediátricos con CAPS (4-17 años de edad) comparadas con pacientes adultos. En particular, la frecuencia total y la gravedad de los episodios de infección en pacientes pediátricos fueron comparables a los de la población adulta.

La infección del tracto respiratorio superior fue la infección notificada con mayor frecuencia.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis, se recomienda controlar la aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en el paciente y e instaurar, en caso necesario, un adecuado tratamiento sintomático inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de interleucina, código ATC: L04AC08 Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) del isotipo IgG1/k completamente humano. Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, los pacientes de CAPS que presentan una sobreproducción incontrolada de IL-1 beta muestran una respuesta rápida al tratamiento con canakinumab, es decir, los parámetros de laboratorio tales como niveles altos de la proteína C-reactiva (PCR) y de la proteína A amiloidea (AAS), el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas y la leucocitosis se normalizaron rápidamente.

Datos clínicos

La eficacia y la seguridad de canakinumab han sido demostradas en pacientes con diversos grados de gravedad de la patología y distintos fenotipos de CAPS (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA). En el estudio pivotal sólo se incluyeron pacientes con mutación NLRP3 confirmada.

En el estudio de fase I/II, el tratamiento con canakinumab mostró un inicio de acción rápido ya sea con la remisión o con una mejoría clínicamente significativa de los síntomas en un día tras la administración. Los parámetros de laboratorio tales como los niveles altos de PCR y AAS, el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas, se normalizaron rápidamente al cabo de unos días de la inyección de canakinumab.

El estudio pivotal consistió en un estudio multicéntrico de 48 semanas y tres partes: un periodo abierto de 8 semanas (Parte I), un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas y opción de retirada (Parte II), seguido de un periodo abierto de 16 semanas (Parte III). El objetivo del estudio fue valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab (150 mg ó 2 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes con CAPS.

Parte I: Se observó una respuesta clínica y de biomarcadores completa a canakinumab (definida por el objetivo compuesto de la valoración global de la autoinflamación y la enfermedad cutánea por el médico \leq mínima y los valores de PCR o AAS < 10 mg/litro) en el 97% de los pacientes durante los 7 primeros días de tratamiento. Se apreciaron mejorías significativas en la

valoración clínica por parte del médico de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria: en la valoración global de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria, la valoración de la enfermedad cutánea (erupción cutánea de tipo urticariforme), artralgias, mialgias, cefalea/migraña, conjuntivitis, fatiga/malestar general, valoración de otros síntomas relacionados y valoración del los síntomas por parte del paciente.

Parte II: En el periodo con opción de retirada del estudio pivotal, la variable principal se definió como la proporción de pacientes con recaída/agravamiento: ninguno de los pacientes (0%) tratados con canakinumab empeoró frente al 81% de los pacientes asignados al grupo placebo.

Parte III: Los pacientes tratados con placebo en la Parte II que empeoraron, recuperaron y mantuvieron la respuesta clínica y serológica tras su incorporación en la fase de extensión abierta con canakinumab.

Tabla 2 Resumen tabulado de la eficacia en el estudio pivotal fase III, controlado con placebo y opción de retirada (Parte II)

Estudio fase III, pivotal controlado con placebo y opción de retirada (Parte II)			
	Canakinumab n=15	Placebo n=16	p-valor
Variable principal (agravamiento)			
Proporción de pacientes con empeoramiento en la Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcadores de la inflamación*			
Proteína C reactiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Proteína A amiloidea, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* cambio medio (mediana) desde el inicio de la Parte II			

Se ha observado una eficacia sostenida durante más de 3 años en los cuatro primeros pacientes tratados de forma continua con canakinumab.

No se han detectado anticuerpos de canakinumab en pacientes de CAPS tratados con canakinumab.

Población pediátrica

Los estudios de CAPS con canakinumab comprenden un total de 23 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 4 y 17 años (aproximadamente la mitad de ellos han sido tratados en base a mg/kg). En general, el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes pediátricos resultó similar al de los pacientes adultos.

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar resultados de estudios con Ilaris en uno o más subgrupos de población pediátrica con Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS). Para obtener información sobre el uso pediátrico ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La concentración sérica máxima (C_{max}) de canakinumab se produjo aproximadamente a los 7 días tras una administración única de 150 mg por vía subcutánea a pacientes de CAPS adultos. La semivida terminal media fue de 26 días. En base al análisis de la población farmacocinética, se estimó que la biodisponibilidad absoluta de canakinumab por vía subcutánea era del 70%. El aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (V_{ss}) de canakinumab varió en función del peso corporal, estimándose ser de 0,174 l/día y 6,01 litros, respectivamente, en un paciente típico de CAPS de 70 kg de peso. El coeficiente de acumulación esperado fue de 1,3 veces transcurridos 6 meses de administración de 150 mg de canakinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. Los parámetros relativos a la exposición (tales como AUC y C_{max}) se incrementaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis comprendidas entre 0,30 a 10,0 mg/kg por perfusión intravenosa y entre 150 y 300 mg por inyección subcutánea. No se observó aclaramiento acelerado o modificación con el tiempo de las propiedades farmacocinéticas de canakinumab tras la administración de dosis repetidas. Tampoco se observaron diferencias por edad y sexo en los parámetros farmacocinéticos una vez efectuada la corrección en función del peso.

Población pediátrica

Las concentraciones máximas de canakinumab se alcanzaron entre los 2 y los 7 días después de una administración subcutánea única de 150 mg ó 2 mg/kg de canakinumab en pacientes pediátricos. La semivida terminal osciló entre 22,9 y 25,7 días, similar a las propiedades farmacocinéticas observadas en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de reactividad cruzada, toxicidad a dosis repetidas, inmunotoxicidad, toxicidad para la reproducción y estudios de toxicidad juvenil realizados con canakinumab o con un anticuerpo murino anti IL-1 beta murina.

Como canakinumab se une a la IL-1 beta del hombre y monos babuinos (C. jacchus) con afinidad similar, la seguridad de canakinumab se ha investigado en estos animales. No se observaron efectos adversos de canakinumab después de la administración dos veces por semana durante 26 semanas a monos babuinos o en el estudio de toxicidad de desarrollo embrionofetal en monas embarazadas a niveles de exposición superiores a los relevantes en clínica para humanos. Además, no se detectaron anticuerpos frente a canakinumab en estos estudios. No se demostró que existiera reactividad cruzada inespecífica cuando se aplicó canakinumab a tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios de carcinogénesis formales con canakinumab.

En el estudio de desarrollo embrionario en monos babuinos, canakinumab no mostró toxicidad materna, embrionaria o potencial teratogénico cuando se administró durante la organogénesis.

No se apreciaron efectos no deseados de un anticuerpo murino anti IL-1 beta murina en el conjunto global de estudios de reproducción y en animales jóvenes realizados en ratones. El anticuerpo antimurino IL-1 beta no provocó acontecimientos adversos en el crecimiento fetal o neonatal al administrarse durante la parte final de la gestación, parto y lactancia (ver sección 4.6). La dosis alta utilizada para estos estudios excedió la dosis máxima efectiva en términos de supresión y de la actividad de IL-1 beta.

En un estudio inmunotoxicológico en ratones con un anticuerpo murino anti IL-1 beta murino mostró que la neutralización de IL-1 beta no tiene efectos sobre los parámetros inmunes y no deteriora la función inmune de los ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

Histidina

Histidina hidrocloreto monohidrato

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones antes de uso estarán bajo responsabilidad exclusiva del usuario y no deberían superar 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

150 mg de polvo para solución inyectable en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (recubierto de goma de clorobutilo) y una cápsula flip-off (aluminio).

Envases con 1 vial ó envases múltiples con 4 (4x1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Con técnica aséptica, reconstituir el contenido de cada vial de Ilaris a temperatura ambiente mediante la inyección lenta de 1,0 ml de agua para inyección con una jeringa de 1 ml y una aguja de 18 G x 2 pulgadas (50 mm). Remover lentamente el vial con un ángulo de 45° aproximadamente durante 1 minuto y dejar reposar durante 5 minutos. A continuación, girar suavemente el vial de abajo a arriba unas 10 veces. Si es posible, debe evitarse tocar el tapón de goma con los dedos. Dejar reposar alrededor de 15 minutos a temperatura ambiente para obtener una solución de transparente a opalescente. No agitar. No utilizar si se observan partículas en la solución.

Dar ligeros golpecitos en las paredes laterales del vial para eliminar cualquier posible residuo de líquido del tapón. La solución debería estar libre de partículas visibles y ser de transparente a opalescente. La solución puede ser incolora o presentar un ligero color pardo amarillo. Si la solución presenta un color pardo evidente, no debe utilizarse. Si no se utiliza inmediatamente después de la reconstitución, la solución debería mantenerse entre 2°C y 8°C y utilizarse en las próximas 24 horas.

Instrucciones para la administración

Extraer con cuidado la cantidad de volumen requerido en función de la dosis que deba administrarse (0,2 ml a 1,0 ml) e inyectar por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 0,5 pulgadas (13 mm).

Se recomiendan los siguientes lugares de inyección: muslo superior, abdomen, brazo superior o glúteos. Deben evitarse las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Debe evitarse inyectar en el tejido cicatricial puesto que podría resultar en una exposición insuficiente a Ilaris.

Los viales de Ilaris son para un sólo uso.

Eliminación

Los pacientes y el personal sanitario al cuidado deben ser formados en relación a la eliminación de los viales, jeringas y agujas de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/09/564/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23.10.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Ficha técnica RILONACEPT REGENERON®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 220 mg de rilonacept. Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 80 mg de rilonacept.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco a blanquecino.

El disolvente es una solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rilonacept Regeneron está indicado para el tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) con síntomas severos, entre los que se incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells (MWS), en adultos y niños de 12 años y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento deberá iniciarlo y supervisarlo un especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de CAPS.

Después de recibir la formación apropiada sobre la técnica de inyección correcta, los pacientes podrán autoadministrarse Rilonacept Regeneron si el médico lo determina oportuno y con el seguimiento médico apropiado.

Posología

Adultos

El tratamiento en adultos deberá iniciarse con una dosis de carga de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección de 160 mg una vez a la semana. No se deberá administrar Rilonacept Regeneron con más frecuencia que una vez a la semana.

Población pediátrica (12 a 17 años)

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de carga de 4,4 mg/kg, hasta un máximo de 320 mg. La pauta posológica deberá continuar con una inyección una vez a la semana de 2,2 mg/kg, hasta un máximo de 160 mg (ver Tabla 1). La pauta posológica en niños debe ajustarse a medida que el niño crezca. Se deberá informar al paciente o al cuidador que consulten con el médico al cargo antes de ajustar la dosis. La experiencia en niños es limitada. En el programa clínico para CAPS, 8 adolescentes con edades comprendidas entre los 12 y los 17 años recibieron tratamiento durante un tiempo máximo de 18 meses.

Población pediátrica (hasta 12 años)

No hay datos disponibles sobre el uso de Rilonacept Regeneron en niños con CAPS menores de 12 años, por lo tanto no está recomendado en pacientes pediátricos de este grupo de edad.

Ancianos (65 años o mayores)

Los datos disponibles indican que no se requiere modificar la dosis en función de la edad avanzada.

Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo tanto se recomienda precaución (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, ni con enfermedad renal terminal. Sin embargo, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Rilonacept Regeneron en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Rilonacept Regeneron se administra únicamente por vía subcutánea. No está indicado por vía intravenosa o intramuscular.

Consultar las instrucciones de preparación y de administración adicionales en la sección 6.6.

La dosis de carga en adultos deberá administrarse en dos inyecciones subcutáneas de 2 ml (320 mg de rilonacept en total) el mismo día en dos lugares diferentes. Las dosis posteriores se administrarán en una inyección subcutánea de 2 ml (160 mg de rilonacept) una vez a la semana.

En cuanto a los pacientes pediátricos, la dosis se administra en una o dos inyecciones subcutáneas (para la dosis de carga) con un volumen máximo en cada inyección de 2 ml.

Para una mayor comodidad, a continuación en la Tabla 1 se facilita el volumen de dosis correspondiente de la inyección semanal en pacientes pediátricos.

Tabla 1: Volumen de dosis de Rilonacept Regeneron (después de la reconstitución) en función del peso para pacientes pediátricos con edades entre los 12 y 17 años.

Intervalo de peso (kg)	Volumen de dosis (ml)
23,6 a 27,2	0,7
27,3 a 30,8	0,8
30,9 a 34,4	0,9
34,5 a 38,1	1
38,2 a 41,7	1,1
41,8 a 45,4	1,2
45,5 a 49,0	1,3
49,1 a 52,6	1,4
52,7 a 56,3	1,5
56,4 a 59,9	1,6
60,0 a 63,5	1,7
63,6 a 67,2	1,8
67,3 a 70,8	1,9
70,9 o más	2

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a rilonacept o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas graves (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves

El bloqueo de interleucina-1 (IL-1) puede interferir en la respuesta inmunitaria a las infecciones. Se han notificado con poca frecuencia infecciones graves, que ponen la vida en peligro, en los pacientes que toman Rilonacept Regeneron.

En un estudio de extensión abierta, un paciente desarrolló meningitis bacteriana y falleció. Debe suspenderse la administración de Rilonacept Regeneron si un paciente desarrolla una infección grave. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con una infección activa o crónica (ver sección 4.3) y los médicos deberán tener precaución cuando administren Rilonacept Regeneron a pacientes con historia de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a desarrollar infecciones.

Ya que Rilonacept Regeneron reduce la respuesta inflamatoria, es necesario vigilar para excluir una infección subyacente en los pacientes enfermos.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se han asociado a un aumento del riesgo de reactivar una tuberculosis (TB) latente. Se desconoce si el uso de los inhibidores de la IL-1 como el rilonacept aumenta el riesgo de reactivar la TB o las infecciones oportunistas. Antes de comenzar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, se debe evaluar a todos los pacientes por si tuvieran tuberculosis tanto activa como inactiva (latente).

Combinaciones no recomendadas

No se ha evaluado la combinación de Rilonacept Regeneron con inhibidores del TNF en estudios clínicos. Se ha asociado un aumento de la incidencia de infecciones graves con la administración de otro inhibidor de la IL-1, en combinación con un inhibidor del TNF.

Rilonacept Regeneron no debe usarse con inhibidores del TNF debido al aumento del riesgo de infecciones graves (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de Rilonacept Regeneron con otros inhibidores de la IL-1 (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Aunque en el programa clínico inicial no se observaron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el tratamiento con Rilonacept Regeneron, si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse la administración e iniciarse el tratamiento oportuno.

No se puede excluir el riesgo de reacción de hipersensibilidad grave, que no es poco frecuente con las proteínas inyectables (ver sección 4.3).

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a los dominios del receptor de rilonacept mediante un inmunoensayo de ELISA en el 35% de los pacientes (19 de 55) tratados durante al menos 6 semanas en el estudio clínico. No hubo correlación de la actividad de los anticuerpos ni con la eficacia ni con la seguridad clínica.

Neutropenia

Se ha observado con frecuencia neutropenia (recuento de neutrófilos absolutos $< 1,5 \times 10^9/l$) con otro medicamento que inhibe la IL-1 utilizado en una población de pacientes (artritis reumatoide) que no son pacientes con CAPS. Se observó frecuentemente neutropenia en pacientes con artritis reumatoide (un uso no aprobado) que recibieron Rilonacept Regeneron por vía subcutánea en los estudios clínicos. Ninguno de estos pacientes presentó infecciones graves asociadas a la neutropenia. Aunque se observó con poca frecuencia neutropenia en pacientes con CAPS, el número de casos estudiados es pequeño.

El tratamiento con Rilonacept Regeneron no debe iniciarse en pacientes con neutropenia. Se recomienda evaluar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 a 2 meses y de forma periódica a partir de entonces mientras se administre Rilonacept Regeneron. Si un paciente se vuelve neutropénico, se debe controlar cuidadosamente el recuento de neutrófilos absolutos y debe considerarse suspender el tratamiento.

Neoplasias malignas

Se desconoce el impacto del tratamiento con Rilonacept Regeneron en el desarrollo de neoplasias malignas. Sin embargo, el tratamiento con inmunosupresores, incluido Rilonacept Regeneron, puede producir un aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Vacunas

No deberán administrarse vacunas atenuadas concurrentemente con Rilonacept Regeneron (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, tanto los pacientes adultos como pediátricos deben recibir todas las vacunas recomendadas, según proceda, incluidas la vacuna antineumocócica y la vacuna antigripal inactivada.

Cambios en el lipidograma

Se deberá monitorizar a los pacientes por si presentaran cambios en el lipidograma y facilitarles el tratamiento médico oportuno si fuera necesario (ver sección 4.8).

Mutación en el gen NLRP3

Todos los casos en los ensayos clínicos presentaban una mutación confirmada en el gen NLRP3. No se evaluó la eficacia en pacientes sin una mutación confirmada en el gen NLRP3.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se recomienda la administración concomitante de Rilonacept Regeneron con ningún inhibidor del TNF (ver sección 4.4), ya que se ha asociado un aumento en la incidencia de infecciones graves a la administración de otro bloqueante de la IL-1 en combinación con los inhibidores del TNF. No se ha estudiado la administración concomitante de Rilonacept Regeneron con otros inhibidores de la IL-1 y por lo tanto no está recomendada.

El aumento de los niveles de citocinas durante la inflamación crónica inhibe la formación de enzimas CYP450. Por lo tanto, se espera que con una molécula que se fije a IL-1, tal como rilonacept, la formación de enzimas CYP450 pueda normalizarse. Esto es clínicamente relevante para los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, en los que la dosis se ajusta individualmente (por ej.: warfarina). Al iniciar el tratamiento con Rilonacept Regeneron, en los pacientes tratados con este tipo de medicamentos, se debe monitorizar terapéuticamente el efecto o los niveles plasmáticos, y ajustar la dosis individual, según sea necesario.

No hay datos disponibles sobre los efectos de las vacunas atenuadas ni sobre la transmisión secundaria de infecciones por las vacunas atenuadas en pacientes tratados con Rilonacept Regeneron. Por lo tanto, no deben administrarse vacunas atenuadas concurrentemente con Rilonacept Regeneron, a menos que los beneficios compensen claramente los riesgos. En caso de estar indicada la vacunación con vacunas atenuadas una vez iniciado el tratamiento con Rilonacept Regeneron, se recomienda esperar al menos 6 semanas desde la última inyección de Rilonacept Regeneron y antes de la siguiente (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de rilonacept en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales y no han demostrado ningún efecto en la fertilidad o en la morfología fetal; sin embargo, un estudio con monas preñadas mostró una reducción de los niveles de estrógeno (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en el feto/la madre. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Rilonacept Regeneron y hasta 6 semanas después de la última dosis. Las mujeres que estén embarazadas o que deseen quedarse embarazadas deben recibir tratamiento únicamente después de evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

Lactancia

Se desconoce si rilonacept se excreta en la leche materna animal o humana. Debe tomarse una decisión sobre si se continúa o se suspende la lactancia materna o si se continúa o se suspende el tratamiento con Rilonacept Regeneron, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Rilonacept Regeneron para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los síntomas asociados a CAPS pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que presenten vértigos durante el tratamiento con Rilonacept Regeneron deben esperar hasta que remitan del todo antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en los ensayos clínicos fueron clasificadas como reacciones en el lugar de administración, y las experimentaron aproximadamente el 50% de los pacientes en el estudio de Fase 3. La gravedad de las reacciones en el lugar de administración notificadas fue generalmente de leve a moderada. Ningún paciente se retiró del estudio debido a las reacciones en el lugar de administración.

Las reacciones adversas medicamentosas a Rilonacept Regeneron notificadas durante el programa de Fase 2/3 en un total de 109 pacientes, algunos tratados durante más de 2 años, se enumeran a continuación, utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Debido al tamaño limitado de la población de pacientes, una reacción adversa medicamentosa notificada en 2 o más pacientes se clasifica como "frecuente".

Tabla 2: Reacciones adversas con Rilonacept Regeneron en pacientes con CAPS

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de administración, que incluyen eritema, hematoma, prurito, hinchazón, inflamación, dolor, dermatitis, edema, vesículas por urticaria	muy frecuentes
	Fatiga	frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas; sinusitis	muy frecuentes
	Bronquitis; gastroenteritis; infecciones víricas; infecciones cutáneas, oculares y del oído; neumonía	frecuentes
	Meningitis bacteriana	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento del número de eosinófilos	frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	muy frecuentes
	Mareos	frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, sofocos	frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	frecuentes
Trastornos oculares	Iritis	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, insomnio	frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	frecuentes

Infecciones e infestaciones

Durante la Parte A del estudio pivotal (ver sección 5.1), la incidencia de pacientes que notificaron infecciones y que el investigador consideró que estaban relacionadas con el tratamiento fue mayor con Rilonacept Regeneron (9%) que con placebo (0%). En la Parte B, en la que se retiraba el tratamiento de forma aleatoria, la incidencia de infecciones fue similar en los pacientes que recibieron Rilonacept Regeneron (0%) y los que recibieron placebo (4%). La Parte A del ensayo comenzó en los meses de invierno, mientras que la Parte B se desarrolló principalmente en los meses de verano.

En los estudios controlados con placebo con diversas poblaciones de pacientes con un total de 336 pacientes tratados con rilonacept y 165 tratados con placebo, la incidencia de infecciones fue del 6,8% y del 3% (0,44 por año de exposición-paciente y 0,19 por año de exposición-paciente), respectivamente, con rilonacept y placebo.

Infecciones graves

Un paciente en un estudio abierto de CAPS murió después de desarrollar sinusitis y meningitis bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*).

En un estudio con pacientes con enfermedad de Still del adulto, un paciente desarrolló una infección en el codo por *Mycobacterium intracellulare* después de una inyección de glucocorticoides intraarticular y la posterior exposición local a una fuente sospechosa de micobacterias. En un estudio con pacientes con polimialgia reumática, un paciente desarrolló bronquitis y sinusitis, que dieron lugar a la hospitalización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Durante la parte inicial controlada con placebo del ensayo pivotal, los valores medios de hemoglobina aumentaron y los neutrófilos y plaquetas disminuyeron en los pacientes tratados con Rilonacept Regeneron. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos y posiblemente se debieron a una disminución en el estado inflamatorio crónico presente en CAPS con una disminución asociada en la respuesta en la fase aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En los pacientes con CAPS, la reacción adversa notificada con más frecuencia y constancia asociada al tratamiento fue reacción en el lugar de administración. Las reacciones en el lugar de administración incluyeron eritema, hinchazón, prurito y hematomas. La mayoría de las reacciones en el lugar de administración duró uno o dos días. En los estudios con pacientes con CAPS, ninguna reacción en el lugar de administración fue valorada como grave y ningún paciente dejó de participar en el estudio por una reacción en el lugar de administración.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a los dominios del receptor de rilonacept mediante un inmunoensayo de ELISA en pacientes con CAPS después del tratamiento con Rilonacept Regeneron en los estudios clínicos. Diecinueve de 55 pacientes (35%) que habían recibido Rilonacept Regeneron durante al menos 6 semanas dieron positivo en las pruebas de anticuerpos fijados emergentes del tratamiento en al menos una ocasión. De los 19 pacientes, 7 dieron positivo en la última valoración (Semana 18 ó 24 del periodo de extensión abierta), y 5 pacientes dieron positivo en anticuerpos neutralizantes en al menos una ocasión. No hubo correlación de la actividad de los anticuerpos ni con la eficacia ni con la seguridad clínica.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas dieron positivo a anticuerpos frente a rilonacept en inmunoensayos específicos, y dependen mucho de la sensibilidad y especificidad de los inmunoensayos. La incidencia observada de positividad a anticuerpos en un inmunoensayo puede verse afectada por diferentes factores entre los que se incluyen la sensibilidad y la especificidad del inmunoensayo, la manipulación de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos frente a rilonacept con la incidencia de anticuerpos frente a otros medicamentos puede ser erróneo.

Cambios en el lipidograma

Los niveles de colesterol y de lípidos pueden disminuir en los pacientes con inflamación crónica. Los pacientes con CAPS tratados con Rilonacept Regeneron presentaron aumentos medios desde los valores basales en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos de 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl y 57 mg/dl respectivamente, después de 6 semanas de tratamiento abierto. Los médicos deben monitorizar los lipidogramas de sus pacientes (por ejemplo después de 2-3 meses) y considerar el uso de terapias para reducir los lípidos según sea conveniente en función de los factores de riesgo cardiovasculares y las directrices actuales.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. No se ha determinado la cantidad máxima de medicamento que se puede administrar de forma segura.

La administración intravenosa de Rilonacept Regeneron en dosis de hasta 2000 mg al mes en otra población de pacientes durante un máximo de 6 meses fue por lo general bien tolerada. Un paciente en un estudio de osteoartritis desarrolló neutropenia transitoria (recuento de neutrófilos absolutos $< 1 \times 10^9/l$) después de recibir una dosis muy grande (2000 mg). En los estudios clínicos se han administrado dosis semanales máximas de hasta 320 mg por vía subcutánea durante aproximadamente 2 años o más a un número pequeño de pacientes con CAPS y hasta 6 meses a pacientes con artritis reumatoide, sin mostrar indicios de toxicidad que limite la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente por si presentara signos o síntomas de reacciones adversas, e instaurar el tratamiento sintomático oportuno inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC04.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción

Rilonacept es una proteína de fusión dimerica compuesta por los dominios de fijación de los ligandos de las porciones extracelulares del receptor de la interleucina-1 de tipo I humana (IL-1RI) y de la proteína accesoria del receptor IL-1 (IL-1RAcP) unidos en línea a la porción Fc de la IgG1 humana. Rilonacept se fija y bloquea la actividad de la citocina IL-1 y se fija a IL-1 β y a IL-1 α , que son las principales citocinas proinflamatorias implicadas en muchas enfermedades inflamatorias. Rilonacept se fija asimismo al antagonista del receptor IL-1 endógeno (IL-1ra), pero con menor afinidad que a IL-1 β o IL-1 α .

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos, los pacientes con CAPS que presentan una superproducción incontrolada de IL-1 β muestran una respuesta rápida a el tratamiento con rilonacept, es decir, los parámetros de laboratorio tales como los niveles de proteína C reactiva (CRP) y amiloide A en suero (SAA), la leucocitosis y el número de plaquetas alto volvieron rápidamente a los niveles normales.

Datos clínicos

La seguridad y la eficacia de rilonacept para el tratamiento de CAPS, incluidos los pacientes con síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), también llamado síndrome de urticaria familiar inducido por el frío (FCUS), y del síndrome de Muckle-Wells (MWS), quedaron demostradas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con dos partes (A y B) realizadas secuencialmente en los mismos pacientes. La parte de eficacia del estudio incluyó a 47 pacientes, de los que 44 tenían un diagnóstico de FCAS y 3 un diagnóstico de MWS. Se incluyeron doce pacientes más durante la extensión abierta en la que se recogieron los datos de eficacia, 8 adultos con un diagnóstico de FCAS y 4 adolescentes (13-16 años), 3 con FCAS y 1 con solapamiento de FCAS/MWS. Se incluyeron cuatro adolescentes más (12-17 años), todos con un diagnóstico de FCAS, posteriormente en la extensión abierta en la que no se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia. No se evaluó la eficacia en los pacientes que no tenían confirmada la mutación del gen NLRP3/CIAS1.

La Parte A fue un periodo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 6 semanas para evaluar rilonacept en una dosis de 160 mg a la semana después de la dosis de carga inicial de 320 mg. Inmediatamente después de la Parte A los pacientes entraron en la Parte B, que consistía en un periodo ciego para el paciente de 9 semanas en el que todos los pacientes recibieron 160 mg de rilonacept a la semana, seguido de un periodo en el que se retiraba el medicamento, doble ciego, aleatorizado, de 9 semanas, en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo 160 mg de rilonacept a la semana o a recibir placebo. Los pacientes tuvieron posteriormente la opción de incluirse en una fase de extensión abierta de 24 semanas en la que todos los pacientes fueron tratados con 160 mg de rilonacept a la semana.

Los pacientes, utilizando un cuestionario tipo diario cada día, puntuaron los siguientes 5 signos y síntomas de CAPS: dolor en las articulaciones, exantema, sensación de fiebre/escalofríos, enrojecimiento/dolor de ojos y fatiga, cada uno de ellos en una escala de 0 (nada, no grave) a 10 (muy grave). El estudio evaluó la puntuación media de los síntomas utilizando el cambio desde la situación basal hasta el final del tratamiento.

Los cambios en las puntuaciones medias de los síntomas en el periodo aleatorizado de grupos paralelos (Parte A) y en el periodo de retirada aleatorizado (Parte B) del estudio se muestran en la Tabla 2. Los pacientes tratados con rilonacept presentaron una reducción del 84% en la puntuación media de los síntomas en la Parte A, en comparación con el 13% en los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). En la Parte B, las puntuaciones medias de los síntomas aumentaron más en los pacientes en los que se dejó de administrar el medicamento y pasaron a placebo en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo rilonacept.

La mejoría en las puntuaciones de los síntomas claves se observó al día de haber iniciado el tratamiento con rilonacept en la mayoría de los pacientes. Los pacientes tratados con rilonacept mejoraron más en cada uno de los cinco componentes del criterio de valoración compuesto que los pacientes tratados con placebo.

El número medio de días de "exacerbación" de los síntomas (definido como un día en el que la puntuación media de los síntomas notificada en el diario del paciente era mayor de 3) durante el periodo basal previo al tratamiento de 21 días y el periodo del criterio de valoración con tratamiento, en la Parte A, disminuyó de 8,6 en el periodo basal a 0,1 en el criterio de valoración en el grupo de rilonacept, en comparación con un cambio de 6,2 a 5,0 en el grupo de placebo ($p < 0,0001$ frente a placebo).

Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de rilonacept, en comparación con el grupo de placebo, presentó una mejoría desde el periodo basal en la puntuación compuesta de al menos el 30% (96% frente al 29% de los pacientes), de al menos el 50% (87% frente al 8%) y de al menos el 75% (70% frente al 0%) ($p < 0,0001$).

En la Parte A y la Parte B, la valoración global de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico y el paciente, y la valoración del grado de limitación de las actividades cotidianas debido a su enfermedad evaluada por los pacientes mejoraron significativamente en los pacientes tratados con rilonacept en comparación con los tratados con placebo.

Los niveles medios de proteína C reactiva (CRP) disminuyeron significativamente en comparación con los niveles basales en los pacientes tratados con rilonacept, mientras que no hubo ningún cambio en los del grupo de placebo. Rilonacept también produjo una disminución significativa en los niveles de amiloide A en suero (SAA) en comparación con los basales a niveles dentro del intervalo normal.

Durante la extensión abierta, las reducciones en las puntuaciones medias de los síntomas, la CRP en suero y el SAA se mantuvieron durante un año.

Tabla 3: Puntuaciones medias de los síntomas en adultos (18 años y mayores)

Parte A	Placebo (n=24)	Rilonacept (n=23)	Parte B	Placebo (n=23)	Rilonacept (n=22)
Periodo basal pretratamiento (Semanas -3 a 0)	2,4	3,1	Periodo basal con rilonacept activo (Semanas 13 a 15)	0,2	0,3
Periodo del criterio de valoración (Semanas 4 a 6)	2,1	0,5	Periodo del criterio de valoración (Semanas 22 a 24)	1,2	0,4
Cambio medio desde el valor basal al criterio de valoración	-0,3	-2,5*	Cambio medio desde el valor basal al criterio de valoración	0,9	0,1**
Valor-p para la comparación dentro del grupo del cambio desde el valor basal	NS	$p < 0,0001$	Valor-p para la comparación dentro del grupo del cambio desde el valor basal	$p < 0,0001$	NS

* $p < 0,0001$, comparación de rilonacept frente a placebo

** $p < 0,001$, comparación de rilonacept frente a placebo

NS = no significativo

Se evaluó la eficacia con respecto al grupo de edad y al diagnóstico comparando las puntuaciones de los síntomas claves (KSS) al final de la extensión abierta de 24 semanas con las puntuaciones de los síntomas claves basales, utilizando el promedio de las puntuaciones medias diarias. Los resultados de los adultos que entraron en el estudio en la Parte A se facilitan independientemente de los resultados de los adultos que entraron directamente en la extensión abierta; los resultados de los 4 adolescentes que entraron directamente en la extensión abierta se facilitan de forma individual.

Tabla 4: Puntuaciones de los síntomas claves por edad y por diagnóstico tras la extensión abierta de 24 semanas

Grupo	Grupo de edad (intervalo)	Diagnóstico	KSS medias basales	KSS medias semana 24	Reducción desde el valor basal
Adultos que entraron en la Parte A	18 - <65 (24, 63)	FCAS n=31	2,9	0,7	75,9%
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n=10	2,4	0,4	77,3%
	18 - <65 (22, 45)	MWS n=3	3,3	0,2	90,5%
Adultos que entraron en la extensión abierta	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0%
Adolescentes que entraron en la extensión abierta	13	FCAS	2,4	0,4	85,6%
	15	FCAS	0,3	0,0	100%
	16	FCAS	2,8	0,0	100%
	13	FCAS/MWS	0,7	0,0	95,7%

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de rilonacept después de una inyección subcutánea se calcula que es aproximadamente del 50%.

Los niveles mínimos medios de rilonacept fueron aproximadamente de 24 microgramos/ml en estado estacionario después de dosis subcutáneas semanales de 160 mg durante 48 semanas en los pacientes con CAPS. Pareció alcanzarse el estado estacionario en 6 semanas.

Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de rilonacept¹

Parámetro	Valor ²
C _{máx} (mg/l)	31,5
AUC (día mg/l)	198
CL / F (l/día)	0,808
T _{1/2} terminal (día)	7,72

¹ Basado en el modelo FC de la población

² Se presentan los valores derivados.

Poblaciones especiales

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con otras proteínas grandes, se espera que la eliminación de rilonacept sea mediante catabolismo proteolítico y aclaramiento mediado por la IL-1. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de rilonacept de forma clínicamente significativa.

Los resultados de un estudio de dosis única en pacientes con enfermedad renal terminal indican que no disminuyó la velocidad de eliminación de rilonacept. La eliminación renal de rilonacept se considera por lo tanto una vía de aclaramiento menor. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No se ha realizado ningún estudio para evaluar el efecto de la edad, sexo o peso en la exposición a rilonacept. En base a los datos limitados obtenidos del estudio clínico, las concentraciones mínimas en estado estacionario fueron similares entre hombres y mujeres. La edad (26-78 años) y el peso (50-120 kg) no parecieron tener un efecto significativo en las concentraciones mínimas de rilonacept.

El efecto de la raza no pudo evaluarse ya que sólo participaron pacientes de raza caucásica en los estudios clínicos en CAPS, lo que refleja la epidemiología de la enfermedad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Se realizaron estudios en animales para evaluar la toxicidad reproductiva. En ratones, un análogo murino de rilonacept no tuvo ningún efecto en la fertilidad. Se realizó un estudio de desarrollo embrionario fetal con rilonacept en monos, con dosis de hasta aproximadamente 4 veces superiores a la dosis en seres humanos. Se observó una reducción en los niveles de β-estradiol en los grupos tratados, aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo. En un estudio de toxicología reproductiva prenatal y posnatal en el que ratones recibieron por vía subcutánea un análogo murino de rilonacept en dosis de 20, 100 ó 200 mg/kg tres veces a la semana (la dosis más alta es aproximadamente 6 veces mayor que la dosis de mantenimiento de 160 mg en función del área de superficie corporal), no hubo efectos relacionados con el tratamiento.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o en animales a largo plazo para evaluar el potencial mutagénico o carcinogénico de rilonacept.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina

Clorhidrato de arginina

Histidina

Clorhidrato de histidina monohidrato

Polietilenglicol 3350

Sacarosa

Disolvente

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez Vial 2 años.

Solución diluida

Desde el punto de vista de la seguridad microbiológica, el producto deberá utilizarse lo antes posible y siempre en las 3 horas siguientes a la reconstitución, ya que no contiene conservantes. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberán en ningún caso superar las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo

Vial de cristal de tipo I transparente de 20 ml con tapón de caucho y cápsula metálica con un disco de plástico sobrepuesto laqueado que contiene 220 mg de rilonacept.

Vial de disolvente

Viales de LDPE que contienen 5 ml de agua para inyectables

Cada envase contiene:

4 viales de polvo para solución inyectable

4 viales de disolvente

8 jeringas desechables de 3 ml

8 agujas de ½ pulgada (13 mm) desechables, de calibre 27

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Utilizando una técnica aséptica, Rilonacept Regeneron polvo deberá reconstituirse con 2,3 ml de disolvente (agua para inyectables) antes de la administración.

Los 2,3 ml de disolvente se extraerán del vial de disolvente acoplado directamente a una jeringa de 3 ml y, a continuación, se deberá inyectar en el vial de polvo para la reconstitución utilizando la aguja de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27 (para obtener un volumen de reconstitución final de 2,75 ml). A continuación, se eliminarán la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución con el disolvente y no se utilizarán para las inyecciones subcutáneas. Después de añadir el disolvente, deberá reconstituirse el contenido del vial agitándolo durante aproximadamente 1 minuto y dejándolo reposar durante otro minuto. La solución resultante de 80 mg/ml es suficiente para extraer un volumen de hasta 2 ml para la administración subcutánea.

La solución reconstituida es viscosa, transparente, de incolora a amarilla pálida. Antes de la inyección, deberá inspeccionarse detenidamente la solución reconstituida por si hubiera decoloración o materia particulada. En caso de decoloración o materia particulada en la solución, el producto no debe utilizarse.

Instrucciones de administración

Utilizando una técnica aséptica, el volumen de dosis recomendado, hasta 2 ml (160 mg) de la solución, deberá extraerse con una nueva aguja de inyección de ½ pulgada (13 mm) de calibre 27, acoplada a una nueva jeringa de 3 ml para la inyección subcutánea.

Se deben alternar los lugares de administración subcutánea, como el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Nunca se deben administrar las inyecciones en zonas con moratones, enrojecidas, doloridas o duras.

La administración inicial de Rilonacept Regeneron por un paciente o cuidador deberá ser vigilada por un profesional sanitario formado. Para las inyecciones posteriores que se administrarán los propios pacientes, se les darán las instrucciones apropiadas sobre la técnica de inyección adecuada y se comprobará que son capaces de aplicar esa técnica.

Eliminación

Cada vial debe utilizarse únicamente para una sola dosis. Se debe desechar el vial después de extraer la solución.

Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores sobre cómo eliminar adecuadamente los viales, las agujas y las jeringas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron UK Limited

40 Bank Street

E14 5DS London

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/582/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23/10/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a finals de juliol de 2011 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE, EMBASE, i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database). S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg.37).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'ha utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferien cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat, també, amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici

- **Tipus de participants:** pacients amb CAPS
- **Tipus d'intervenció:** administració de rilonacept o canakinumab comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats. Un segon avaluador va fer una comprovació de l'extracció de dades per comprovar-ne la seva adequació.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

RILONACEPT

MEDLINE (PubMed; 11.07.2011)

#1	"rilonacept" [Supplementary Concept] OR Rilonacept[tiab]	41
#2	"Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes"[Mesh] OR Cryopyrin[tiab]	238
#3	(#1) AND #2	17

EMBASE (Ovid <1980 to 2011 Week 26>; 11.07.2011)

1	exp CINCA syndrome/	(391)
2	cryopyrin.ti,ab.	(274)
3	1 or 2	(535)
4	exp rilonacept/	(252)
5	rilonacept.ti,ab.	(56)
6	4 or 5	(259)
7	3 and 6	(97)

The Cochrane Library (2011, July issue; 11.07.2011)

#1	MeSH descriptor Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes explode all trees	3
#2	cryopyrin.ti,ab	8
#3	(#1 OR #2)	8
#4	rilonacept	5
#5	(#3 AND #4)	5

CANAKINUMAB

MEDLINE (PubMed; 11.07.2011)

#1	Canakinumab[tiab]	40
#2	"canakinumab" [Supplementary Concept]	19
#3	(#1) OR #2	46
#4	"Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes"[Mesh] OR Cryopyrin[tiab]	238
#5	(#1) AND #3	20

EMBASE (Ovid <1980 to 2011 Week 26>; 11.07.2011)

1	exp canakinumab/	(279)
2	Canakinumab.ti,ab.	(94)
3	1 or 2	(283)
4	exp CINCA syndrome/	(391)
5	cryopyrin.ti,ab.	(274)
6	4 or 5	(535)
7	3 and 6	(113)

The Cochrane Library (2011, July issue; 11.07.2011)

#1	Canakinumab	7
#2	MeSH descriptor Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes explode all trees	3
#3	cryopyrin.ti,ab	8
#4	(#2 OR #3)	8
#5	(#1 AND #4)	3

ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

[NCT00465985] Canakinumab (Ilaris®) per a síndromes associades a criopirina

Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009;360(23):2416-25. [PMID: 19494217]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><u>Autor i any</u> (Lachmann 2009)</p> <p><u>País</u> França, Alemanya, Bèlgica, EUA</p> <p><u>Objectiu</u> Avaluar l'eficàcia i la seguretat del canakinumab (CKB) en pacients amb CASP</p> <p><u>Finançament</u> Novartis Pharma</p> <p><u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, doble cegament, controlat amb placebo en tres parts: Part 1: període de tractament obert on s'administra una dosi de CKB per identificar els responedors (8 setmanes) Part 2: els pacients responedors es van aleatoritzar a rebre canakinumab o placebo en un estudi doble cegament (24 setmanes) Part 3: en finalitzar la part 2 o en el moment de la recaiguda s'iniciava la part 3: fase oberta on s'administrava canakinumab cada 8 setmanes (mínim de 16 setmanes) fins completar les 48 setmanes d'estudi</p> <p><u>Qualitat global</u> + (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p><u>Intervenció</u> <i>Grup intervenció</i> 150 mg de CKB subcutani cada 8 setmanes, durant 24 setmanes</p> <p><i>Grup control</i> Placebo</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u> Pacients amb CAPS amb mutació NLRP3 que requerien tractament. Edat entre 4 i 75 anys i pes entre 15 Kg i 100 Kg. Si havien rebut tractament amb anakinra, rilonacept o CKB eren elegibles si havien discontinuat el tractament i la malaltia havia recidivat</p> <p>Inclusió a la part 2: pacients que durant la part 1 van aconseguir resposta completa el dia 15 sense recidiva fins la setmana 8</p> <p><u>Criteris d'exclusió</u> Administració d'altres agents biològics en investigació en les 8 setmanes prèvies</p> <p><u>Nombre de participants</u> Part 1: 35 Part 2: 31 (Interv.: 15, Placebo: 16). Part 3: 31</p> <p><u>Edat: mediana (mín.-màx.):</u> Grup intervenció: 37 (9-58) Grup control: 31 (14-74)</p> <p><u>Sexe (dones):</u> Grup intervenció: 14 (93%) Grup control: 7 (44%)</p>	<p><u>Principal</u> - Proporció de pacients amb recaiguda de CAPSa durant la 2a part de l'estudi</p> <p><u>Secundaris</u> - Proporció de pacients amb resposta completa en la 1a part de l'estudi - Valors dels marcadors inflamatoris (PCR, SAA) - Valoració global realitzada pel metge i pels pacients - Seguretat - Tolerància</p>	<p><u>Autors</u> L'administració de canakinumab cada 8 setmanes es va associar amb un control substancial de la malaltia inflamatòria en nens i adults amb CASP.</p> <p>El petit nombre de pacients no va permetre detectar diferències estadísticament significatives pel que fa a les variables de resultat secundàries.</p> <p>Hi va haver un desequilibri en l'aleatorització, amb més dones en el grup tractat amb CKB, tot i que no és probable que es tracti d'un factor de confusió ja que en estudis previs no han mostrat diferències pel que fa al sexe en les característiques moleculars, símptomes o resposta al tractament en pacients amb CAPS.</p> <p><u>Revisors</u> El percentatge de pacients que segueixen en remissió després de finalitzar la part 2 de l'estudi fou significativament superior en el grup tractat amb CKB en comparació de placebo. Això es va correlacionar amb uns nivells inferiors (i dins del rang de la normalitat) dels marcadors de la inflamació (PCR i SAA) en el grup tractat amb CKB en comparació del grup tractat amb placebo, que va presentar un augment d'ambdós marcadors.</p> <p>Hi va haver una major sospita d'infeccions en el grup tractat amb CKB. No es van descriure reaccions al lloc d'injecció greus, immunogenicitat contra el CKB o toxicitat hematològica.</p>

RISC DE BIAIX

Mètode d'aleatorització

No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització

Encobriment de la seqüència d'aleatorització

No es proporcionen detalls sobre aquest aspecte

Cegament

Estudi descrit com a doble cegament

Seguiment

Van completar la part 2 de l'estudi el 100% (15) dels pacients aleatoritzats al grup intervenció i el 25% (4) dels pacients del grup de comparació. 12 pacients del grup de comparació van abandonar el tractament per efecte terapèutic insatisfactori. L'anàlisi es va fer per intenció de tractar

Informació selectiva dels resultats

Al protocol de l'estudi es defineixen dues variables de resultat secundàries que no estan descrites en l'article: aclariment plasmàtic del fàrmac i concentració d'interleukina-1 β en finalitzar cadascuna de les 3 parts

Comentaris

El fet de seleccionar per a la segona part de l'estudi els pacients que van tenir una resposta al tractament durant el període de prova obert (part 1) pot haver introduït un biaix cap a una major taxa de resposta en el grup intervenció si es compara amb la població general

RESULTATS

Part 1 (setmana 0 -8) (n=35)

Resposta completa: 34 pacients (97%). El pacient que no va presentar resposta completa s'havia autoinjectat la medicació i els seus nivells de fàrmac eren inferiors als esperats, compatible amb una administració incompleta de la dosi. Temps fins la resposta completa: 25 pacients abans del dia 8; 8 pacients abans del dia 15 i un pacient abans del dia 29

Part 2 (setmana 8-32) (n=31)

Recaiguda:

Grup intervenció: 0/15 (0%); grup control: 13/16 (81%); $p < 0,001$. Temps mitjà fins la recaiguda: 100 dies des de l'inici de la part 2 (22 setmanes de la primera dosi de CKB)

Marcadors d'inflamació:

Nivells de PCR (mediana (mín.-màx.)): grup intervenció: 2,3mg/L (0,2-15,1); grup comparació: 24,4mg/L (3,1-104,8); $p < 0,001$

Increment mitjà dels nivells de PCR: grup intervenció: 1,1 mg/L; grup comparació: 19,9 mg/L

Nivells d' SAA (mediana (mín.-màx.)): grup intervenció: 6,1mg/L (0,0-38,9); grup comparació: 43,4mg/L (3,1-560,0); $p = 0,002$

Increment mitjà dels nivells d'SAA: grup intervenció: 2,3 mg/L; grup comparació: 71,1mg/L

Valoració de l'activitat de la malaltia pel metge:

Proporció de pacients sense activitat de la malaltia o activitat mínima: grup intervenció: 15 (100%); grup comparació: 4 (25%); $P < 0,001$

Proporció de pacients sense rash: grup intervenció: 14 (93%); grup comparació: absent 5 (31%); $P < 0,001$

Valoració de la presència de símptomes pel pacient:

Grup intervenció: absent 6 pacients (40%), mínims 4 (27%), lleus 1(7%), moderats 0, greus 4 (27%)*

Grup comparació: absent 0 (0%), mínims 5 (31%), lleu 4 (25%), moderat 6 (38%) greu 0. $P = 0,28$

*Dels 4 pacients amb símptomes greus, 3 no eren relacionats amb la CAPS: 2 gastroenteritis aguda, 1 fibromiàlgia. 1 pacient va patir migranya associada a la CAPS

Part 3 (setmana 32-48) (n=31)

Van completar el protocol 29 pacients (94%)

Remissió clínica i bioquímica sostinguda: 28/29 pacients (97%)

Nivells de PCR i SAA: El grup de pacients que van rebre placebo en la part 2 i tenien la malaltia activa, els nivells de PCR i SAA van disminuir a 2,3 i 5,8 mg/L de mitjana, respectivament, al final de l'estudi

El grup que havia rebut CKB, els nivells es van mantenir suprimits a 1,9 i 5,1 mg/L.

Valoració de l'activitat de la malaltia pel metge:

Proporció de pacients amb diferents graus d'activitat de la malaltia: 30/31 (97%) activitat absent o mínima. 1 pacient activitat lleu.

Proporció de pacients amb rash: 29/31 (94%) absent, 2 (6%) mínim.

Valoració de la presència de símptomes pel pacient: 26 (84%) no símptomes o mínims, 1 (3%) símptomes lleus, 2 (10%)símptomes moderats, 1 (3%) símptomes greus.

Efectes adversos

-2 pacients van discontinuar el tractament en la part 3 per efectes adversos greus: un per infeccions urinàries recurrents que requerien ingrés hospitalari i l'altre per episodis de vertigen acompanyat de glaucoma d'angle tancat que es va atribuir a CAPS

-No es va detectar immunogenicitat contra el CKB. No hi va haver problemes de seguretat en la monitoratge dels paràmetres hematològics i urinaris

Sospita d'infeccions (part 2): grup intervenció 10 (67%); grup comparació 4 (25%). $P=0,03$

Reaccions al lloc d'injecció (part 2): grup intervenció 2 (13%); grup Comparació 1 (6%)

CAPS: Síndrome periòdica associat a criopirina, PCR: proteïna C reactiva, SAA: proteïna sèrica amiloide A

^a La recaiguda està determinada per la valoració global del metge de l'activitat autoinflamàtòria de la malaltia, l'avaluació de la malaltia cutània i dels marcadors inflamatoris. Recaiguda= PCR i/o SAA > 30 mg/L i tant una valoració global pel metge superior a mínima, o una valoració global pel metge mínima i una valoració cutània superior a mínima.

[NCT00288704] Rilonacept (Arcalyst®) per a síndromes associades a criopirina

Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, Weinstein SP, Belomestnov P, Yancopoulos GD, Stahl N, Mellis SJ. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2443-52. [PMID: 18668535]

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTAT D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor i any (Hoffman 2008)</p> <p>País EUA</p> <p>Objectiu Avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerància del rilonacept en el tractament dels signes i símptomes de CAPS</p> <p>Finançament Regeneron Pharmaceuticals</p> <p>Disseny Assaig clínic doble cegament controlat amb placebo fase III, multicèntric, en dues parts</p> <p>Estudi 1: assaig clínic, doble cegament, controlat amb placebo. 6 setmanes</p> <p>Estudi 2: Part A: tots els pacients que completen l'estudi 1 es tracten durant 9 setmanes amb rilonacept (simple cegament).</p> <p>Part B: assaig clínic, doble cegament, controlat amb placebo per avaluar els efectes de la retirada del fàrmac. 9 setmanes</p> <p>Període extensió obert</p> <p>Qualitat global + (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p>Intervenció</p> <p>Estudi 1: <i>Grup intervenció:</i> rilonacept. Dosi de càrrega de 320 mg sc en dues injeccions en 24 hores seguit de l'autoadministració de 160 mg sc setmanal.</p> <p><i>Grup control:</i> placebo, en la mateixa freqüència i via d'administració</p> <p>Estudi 2 part A: Rilonacept 160mg sc setmanals</p> <p>Estudi 2 part B: <i>Grup intervenció:</i> Rilonacept 160mg sc setmanals</p> <p><i>Grup comparació:</i> placebo</p>	<p>Criteris d'inclusió Adults amb mutació de l'NLRP3, símptomes i signes de SAFF o MWS^a Haver completat el qüestionari DHAF^b (un mínim d'11 dels 21 dies del període de cribratge previ a l'aleatorització) Dones en edat fèrtil requerien l'ús de mètodes anticonceptius</p> <p>Criteris d'exclusió - Hipersensibilitat a rilonacept - Vacuna de virus vius atenuats recent - Tractament amb anti-TNF o altre fàrmac en investigació en els darrers 5 dies - Tractament concomitant amb IL-1Ra - Tuberculosi, antecedents de listeriosi - Infecció que requereix tractament antimicrobià - Trastorn inflamatori sistèmic; o infecció per VIH, VHC, VHB; o neoplàsia en els darrers 5 anys - Creatinina >1,5 límit superior de la normalitat; ALT o AST > 2,0 límit superior de la normalitat - Plaquetes <150.000/mm³ - Alletament o embaràs</p> <p>Nombre de pacients aleatoritzats: Estudi 1: 47 (Interv.: 23; Placebo: 24) Estudi 2-A: 4 Estudi 2-B: 45 (Interv.: 22; Placebo: 23)</p> <p>Edat: mitjana (mín.-màx.) estudi 1: Interv.: 46 (22-76); Placebo: 56 (24-78)</p> <p>Sexe (dones) (estudi 1): Interv.: 15 (65%); Control: 16 (67%)</p>	<p>Principal - Canvi en la puntuació mitjana de símptomes clau del qüestionari DHAF - Estudi 1: des de l'inici de l'estudi fins la setmana 6 - Estudi 2B: des de la setmana 15 a la 24</p> <p>Secundàries - Nombre de dies de brot de malaltia - Nombre de dies amb algun símptoma - Gravetat màxima de qualsevol símptoma - Valoració de l'activitat global de la malaltia pel metge i pel pacient - Nivells de PCR i SAA - Seguretat: efectes adversos, resultats de laboratori, signes vitals, resultats de l'ECG</p>	<p>Autors En l'estudi 1, el rilonacept va produir una ràpida i notable millora dels signes i símptomes de CAPS en comparació de placebo. També va reduir els nivells de PCR i normalitzar els d'SAA. Al final de l'estudi 2A, els resultats d'eficàcia per a tots els pacients van ser equivalents independentment de l'assignació prèvia en l'estudi 1. En l'estudi 2B, la retirada del rilonacept (grup placebo) va comportar un augment de l'activitat de la malaltia i dels nivells de PCR i SAA, mentre que el manteniment del tractament va mantenir les millores clíniques</p> <p>Els canvis en els paràmetres de laboratori produïts pel tractament amb rilonacept poden reflectir una correlació amb l'estat inflamatori subjacent</p> <p>Revisors El tractament amb rilonacept a dosis de 160mg/setmana subcutani va reduir els signes i símptomes clínics i els paràmetres de laboratori d'SAFF i MWS i va ser ben tolerat, tot i que la proporció de reaccions al lloc d'injecció va ser tres vegades major que amb placebo.</p> <p>El tractament amb rilonacept a dosis de 160mg/setmana subcutani va reduir notablement els signes i símptomes clínics i els paràmetres de laboratori d' SAFF i MWS i va demostrar un perfil general de seguretat i tolerància.</p> <p>Hi ha dubtes sobre la qualitat metodològica de l'estudi, ja que ni en la publicació final ni en el protocol de l'estudi es descriu el mètode d'aleatorització ni tampoc si es va encobrir o no la seqüència d'aleatorització ni com es va fer.</p>
RISC DE BIAIX				
<p>Mètode d'aleatorització No es descriu el mètode de generació de la seqüència d'aleatorització en cap dels dos estudis</p> <p>Encobriments de la seqüència d'aleatorització No es descriu si la seqüència d'aleatorització va romandre encoberta</p> <p>Cegament Els estudis 1 i 2B es descriuen com doble cegament, però no es proporcionen detalls sobre com es va dur a terme</p> <p>Seguiment Dels 47 pacients inicialment aleatoritzats, 44 van completar ambdós estudis. S'analitzen tots els pacients aleatoritzats en cadascun dels grups d'estudi (anàlisi per intenció de tractar)</p> <p>Informació selectiva dels resultats: Es descriu la variable de resultat principal descrita al protocol de l'estudi</p>				

CAPS: síndrome periòdica associada a criopirina; SAFF: síndrome autoinflamatòria familiar per fred; MWS: síndrome de Muckle-Wells; sc: subcutani; PCR: proteïna C reactiva; SAA: proteïna amiloide sèrica A.

^a Símptomes d'SAFF: febre i rash recurrent i intermitent sovint exacerbats per l'exposició a temperatura ambiental freda. Símptomes d'MWS: febre crònica i rash d'intensitat variable de vegades exacerbats per exposició a temperatura ambiental freda.

^b Qüestionari DHAF: Daily Health Assessment Form. Qüestionari validat, autoadministrat on els pacients valoren la gravetat dels símptomes clau relacionats amb la malaltia (rash, sensació febril/calfreds, dolor articular, ull vermell/dolor ocular i fatiga) durant les darreres 24 hores. Dóna una valoració global de l'activitat de la malaltia

RESULTATS

Estudi 1 (n=47)

Canvi mitjà en la puntuació de símptomes: G intervenció: -2,6; G comparació: -0,3; $p<0,001$. En el grup intervenció, la reducció dels símptomes s'inicià al cap d'un dia d'administrar el tractament. L'anàlisi de subgrups segons sexe, edat (≥ 51 vs. <51) i puntuació basal ($<2,4$ vs. $\geq 2,4$) va seguir mostrant la superioritat del rilonacept ($p\leq 0,002$)

Canvi en el nombre de dies de brots de malaltia: G intervenció: -7,5; G comparació: -1,2; $p<0,0001$

Canvi en el nombre de dies amb algun símptoma: G intervenció: -12,1; G comparació: -1,2; $p<0,0001$

Canvi en la puntuació màxima per qualsevol símptoma: G intervenció: -5,4; G comparació: -0,5; $p<0,0001$

Canvi en la valoració global pel metge: G intervenció: -4,1; G comparació: +0,3; $p<0,0001$

Canvi en la valoració global del pacient: G intervenció: -2,7; G comparació: -0,4; $p<0,0001$

Canvi en els nivells de PCR (mg/dL): G intervenció: -18,8; G comparació: -3,4; $p<0,0001$

Canvi en els nivells de SAA (mg/dL): G intervenció: -47; G comparació: -1,2; $p=0,006$

Estudi 2 A. Els pacients que havien estat tractats amb rilonacept en l'estudi 1 van mantenir els beneficis mostrats i els pacients que havien rebut placebo van mostrar una ràpida millora dels símptomes i una reducció dels nivells de PCR i SAA.

Estudi 2 B

Canvi mitjà en la puntuació de símptomes: G intervenció: -0,1; G comparació: +1,0; $p=0,0002$

Canvi en el nombre de dies de brots de malaltia: G intervenció: 0; G comparació: +1,8; $p=0,003$

Canvi en el nombre de dies amb algun símptoma: G intervenció: +1,3; G comparació: +5,5; $p=0,01$

Canvi en la puntuació màxima per qualsevol símptoma: G intervenció: +0,3; G comparació: +3,5; $p<0,0001$

Canvi en la valoració global pel metge: G intervenció: +0,1; G comparació: +3,3; $p<0,0001$

Canvi en la valoració global del pacient: G intervenció: +0,2; G comparació: +1,3; $p=0,003$

Canvi en els nivells de PCR (mg/dL): G intervenció: +0,2; G comparació: +14,8; $p=0,0001$

Canvi en els nivells d' SAA (mg/dL): G intervenció: +0,3; G comparació: +24,5; $p=0,01$

Seguretat

Efectes adversos

Estudi 1: G intervenció: 17 (74%); G comparació: 13 (54%). Els efectes adversos més comuns van ser: reaccions al lloc d'injecció i infecció respiratòria de vies altes

Estudi 2B: G intervenció: 15 (68%); G comparació: 13 (57%)

Reacció al lloc d'injecció

Estudi 1: G intervenció: 11 (48%); G comparació: 3 (13%)

Estudi 2A: 35%. Estudi 2B: G intervenció: 8 (36%); G comparació: 3 (13%). Les reaccions més freqüents foren: eritema moderat, pruit, inflor

Infeccions:

Estudi 1: G intervenció: 48%; G comparació: 17%. Les infeccions de vies respiratòries altes foren les més freqüents

Estudi 2A: 20%. Estudi 2B: G intervenció: 18%; G comparació: 22%

Tots els casos excepte un (bronquitis greu) foren lleus o moderats

Signes vitals i ECG: No hi va haver diferència entre els dos grups d'estudi

Tendència a un augment de pes amb rilonacept (increment mitjà relatiu d'1kg respecte a placebo) que semblava disminuir amb el tractament continuat

No alteracions en electrocardiograma

Valors de laboratori

El rilonacept es va associar a un petit però significatiu augment dels nivells d'hemoglobina i del recompte d'hematies, discret descens del recompte de neutròfils i plaquetes; lleuger augment dels nivells d'ALT i AST i descens dels nivells d'FA. Aquests canvis no foren clínicament rellevants. Increment dels nivells de colesterol una mitjana de 165mg/dL.

ABREVIACIONS

AIAQS	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
ALT	Alanina transaminasa
AST	Aspartat transaminasa
CAPS	Síndromes periòdiques associades a criopirina
CHQ-PF87	Child Health Questionnaire Parent Guardian 87
CRP	Proteïna C-reactiva
EA	Efectes adversos
EAG	Efectes adversos greus
EMA	European Medicines Agency
HAQ	Health Assessment Questionnaire
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FCAS	Síndrome autoinflamatori familiar induïda pel fred
FDA	Federal Drug Administration
IL-1	Interleucina 1
ITTm	Per intenció de tractar modificat
SAA	Proteïna sèrica amiloide A
S.D.	Desviació estàndard
S.E.	Estàndard error
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMW	Síndrome de Muckle-Wells
NOMID/CINCA	Malaltia inflamatòria multisistèmica o síndrome crònica, infantil, neurològica, cutània i articular
VHC	Virus de l'hepatitis C
VHB	Virus de l'hepatitis B
VIH	Virus de la immunodeficiència humana

BIBLIOGRAFIA

1. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581-92.
2. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics*. 2010;4:131-8.
3. Carné X. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal frente a IL-1beta, con utilidad potencial en distintos procesos inflamatorios. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(Suppl 1):34-7.
4. Hoffman HM, Yasothan U, Kirkpatrick P. Fresh from the pipeline: Rinolacept. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:385-6.
5. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):495-9.
6. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):12-20.
7. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, Kambe N, Nakata-Hizume M, Yoshimoto M, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3579-85.
8. Saito M, Nishikomori R, Kambe N, Fujisawa A, Tanizaki H, Takeichi K, et al. Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood*. 2008;111(4):2132-41.
9. Aróstegui JI, López S, Pascal M, Clemente D, Aymerich M, Balaguer F, et al. A somatic NLRP3 mutation as a cause of a sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1158-66.
10. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum*. 2011;63 (11):3625-32.
11. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc)*. 2011;136(1):29-33.
12. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2443-52.
13. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416-25.
14. Ilaris. Canakinumab [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad agost 2011] . Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001109/WC500031679.pdf

15. Arcalyst. Rinolacept [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citat agost 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001047/WC500026509.pdf
16. Common Drug Review. Cedac Final Recommendation. Canakinumab. Ottawa, Ontario (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2011.
17. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol. 2006;142(12):1591-7.
18. Canakinumab. Síndromes periódicos asociados a la criopirina. Barcelona: Servicio de Farmacia Corporació Sanitària del Parc Taulí. Corporació Parc Taulí; 2005.
19. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med. 2006;355(6):581-92.
20. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner J, Leslie K, Hachulla E, Quartier P, et al. Improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS) after treatment with canakinumab (Ilaris) -A fully human anti-IL-1 beta monoclonal antibody [pòster]. A: The ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. Philadelphia, PE (US); 2009.
21. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis. 2011;70(12):2095-102.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu